



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 2 juin 2016

# L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire



**Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres* : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président* : GUY HANS

*Secrétaire* : HERMAN BEYERS (INAMI)

*Experts* : PETRA SCHELSTRAETE, DAVID TUERLINCKX

*Représentant du groupe bibliographique* : DOMINIQUE BOUDRY, CORINNE BOÛÛAERT, BÉRENGÈRE COUNESON, GRIET GOESAERT, NATASJA MORTIER

*Membres CEM* : KRIS VAN HAECHT

*INAMI* : PIERRE CHEVALIER

## Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : C. BOÛÛAERT, B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER)

## Experts (orateurs)

I. DHOOGHE, J. FRERE, M. RAES, P. SMEESTERS, M. VAN DE CASTEELE, H. VAN HOECKE, S. VAN LIERDE, J. VERHAEGEN

## Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

2 juin 2016

## L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus : <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx> ).  
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)).

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-président  
Marieke Lemiengre (médecin généraliste)  
Michel Pletincx (spécialiste)  
Dimitri Van der Linden (spécialiste)  
Myriam Van Winckel (spécialiste)  
Jan Verbakel (médecin généraliste) Président

## Représentants des organismes assureurs

Heidi Goethals  
Anne Vergison

## Représentants des pharmaciens

Chantal Leirs  
Joris Maesschalck

## Représentants des paramédicaux

Vinciane Laurent  
Ann Raman

## Représentants du public

Edith Klapwijk  
Maurice Vanbellinghen

## Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table de matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
2. GRADE.....	6
3. Aperçu des questions .....	7
4. Définitions.....	8
5. Aperçu des spécialités .....	10
6. Remarques préliminaires du jury .....	11
7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique .....	12
8. Chiffres sur le remboursement des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire (Van de Castele 2016 (Infospot 2012, Holstiege 2013, Holstiege 2014)).....	13
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>18</b>
<b>1. Usage rationnel des antibiotiques en cas de mal de gorge chez l'enfant en ambulatoire .....</b>	<b>18</b>
<b>1.1. Que dit la littérature ? .....</b>	<b>18</b>
1.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	18
1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010).....	18
1.1.1.1.1. Définition .....	18
1.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique.....	18
1.1.1.2. Que disent les études ? .....	19
1.1.1.2.1. Antibiotique versus placebo ou absence de traitement .....	19
1.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	21
1.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010).....	21
1.1.2.2. Que disent les études ? .....	21
1.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la pharyngite à streptocoque hémolytique de groupe A .....	21
1.1.2.2.1.1. Céphalosporine versus pénicilline dans des infections à SBHGA confirmées .....	21
1.1.2.2.1.2. Azithromycine versus pénicilline dans des infections à SBHGA confirmées .....	22
1.1.2.2.2. Antibiotique A, traitement de courte durée versus antibiotique B, traitement de longue durée.....	22
1.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg (3 jours) versus pénicilline (10 jours) .....	22
1.1.2.2.2.2. Azithromycine 20 mg/kg (3 jours) versus pénicilline (10 jours) .....	23
1.1.2.2.2.3. Clarithromycine (à différentes doses) de courte durée (5 jours) versus pénicilline de durée standard (10 jours).....	23
1.1.2.2.2.4. Céfuroxime 20 - 40 mg/kg/jour courte durée (4 – 5 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours).....	24
1.1.2.2.2.5. Erythromycine 40 mg/kg (5 jours) versus pénicilline V durée standard (10 jours) .....	24
1.1.2.2.2.6. Amoxicilline 50 mg/kg/jour courte durée (6 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours).....	25
1.1.2.2.2.7. Amoxicilline/acide clavulanique courte durée (5 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours).....	25
1.1.2.2.2.8. Antibiotiques récents (de dernière génération) de courte durée versus pénicilline pendant 10 jours.....	26
1.1.2.2.2.9. Amoxicilline/acide clavulanique 3 jours versus amoxicilline 10 jours chez des enfants avec pharyngolaryngite ou amygdalite à SBHGA confirmée .....	26

1.1.2.2.3. Antibiotique A, traitement de courte durée, versus antibiotique A, traitement de longue durée.....	27
1.1.2.2.3.1. Traitement de courte durée (5 - 7 jours) versus longue durée (10 jours) du même antibiotique pour les tonsillopharyngites à SBHGA .....	27
1.1.2.2.4. Antibiothérapie d'emblée versus prescription différée pour le mal de gorge aigu .....	27
1.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) .....	28
1.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	28
1.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010).....	28
1.1.4.2. Que disent les études ? .....	28
1.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	28
1.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010).....	28
1.1.5.2. Que disent les études ? .....	29
1.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010).....	29
<b>1.2. Avis de l'expert ?.....</b>	<b>29</b>
1.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature .....	29
1.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	30
1.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	31
1.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	31
1.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	31
1.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	31
1.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	31
<b>1.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>32</b>
1.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	33
1.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	33
1.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	34
1.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?.....	34
1.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ? .....	34
1.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ?.....	35
<b>2. Usage rationnel des antibiotiques ambulatoires en cas d'Otite Moyenne Aiguë chez l'enfant .....</b>	<b>36</b>
<b>2.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....</b>	<b>36</b>
2.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	36
2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012).....	36
2.1.1.1.1. Définition .....	36
2.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique.....	36
2.1.1.2. Que disent les études ? .....	37
2.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo.....	37
2.1.1.2.2. Antibiotique d'emblée versus temporisation .....	37
2.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	38
2.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? .....	38
2.1.2.2. Que disent les études ?.....	38
2.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B .....	38
2.1.2.2.1.1. Ampicilline ou amoxicilline (7-10 jours) versus ceftriaxone (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë .....	38

2.1.2.2.1.2. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus ceftriaxone (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë .....	39
2.1.2.2.1.3. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus azithromycine (3-5 jours) pour l'otite moyenne aiguë .....	39
2.1.2.2.2. Durée du traitement antibiotique.....	40
2.1.2.2.2.1. Antibiothérapie de courte durée (> 48 heures et <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (> 7 jours) du même ou d'un autre antibiotique .....	40
2.1.2.2.2.2. Antibiothérapie de courte durée (> 48 heures et <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (> 7 jours) du même antibiotique .....	40
2.1.2.2.3. Dose A versus dose B .....	41
2.1.2.2.3.1. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique .....	41
2.1.2.2.3.2. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline uniquement	41
2.1.2.2.3.3. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline + acide clavulanique	42
2.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) .....	42
2.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? .....	42
2.1.3.2. Que disent les études ? .....	43
2.1.3.2.1. Traitement aigu de l'OMA persistante ou récurrente.....	43
2.1.3.2.1.1. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus lévofloxacine (10 jours) pour le traitement de l'OMA persistante ou récurrente .....	43
2.1.3.2.1.2. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus azithromycine (3 jours) pour le traitement de l'OMA persistante ou récurrente .....	43
2.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	43
2.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012).....	43
2.1.4.2. Que disent les études ? .....	44
2.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	44
2.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012).....	44
2.1.5.2. Que disent les études ? .....	44
2.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012) .....	44
<b>2.2. Avis de l'expert (Dhooge et Van Hoecke 2016).....</b>	<b>44</b>
2.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature .....	44
2.2.1.1. Définitions de l'otite moyenne aiguë (OMA) .....	44
2.2.1.2. Population .....	45
2.2.1.3. Autres questions potentiellement intéressantes .....	45
2.2.1.4. Remarques sur l'étude de la littérature .....	46
2.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	46
2.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	47
2.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	48
2.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	48
2.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	48
2.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	49
<b>2.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>49</b>
2.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	50
2.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	50
2.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	51

2.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?.....	51
2.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ? .....	51
2.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ? .....	52
<b>3. Usage rationnel des antibiotiques en cas de rhinosinusite chez l'enfant en ambulatoire.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....</b>	<b>53</b>
3.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	53
3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014) .....	53
3.1.1.1.1. Définition .....	53
3.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique.....	53
3.1.1.2. Que disent les études ? .....	54
3.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour la rhinosinusite aiguë .....	54
3.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	54
3.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014) .....	54
3.1.2.2. Que disent les études ? .....	54
3.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la rhinosinusite aiguë.....	54
3.1.2.2.2. Traitement de différentes durées par le même antibiotique pour la rhinosinusite aiguë.....	55
3.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg par jour pendant 3 jours versus azithromycine 10 mg/kg le 1 <sup>er</sup> jour, puis 5 mg/kg les jours 2-5.....	55
3.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) .....	55
3.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	55
3.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014) .....	55
3.1.4.2. Que disent les études ? .....	55
3.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	55
3.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014) .....	56
<b>3.2. Avis de l'expert (Dhooge et Vanhoecke 2016).....</b>	<b>56</b>
3.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature .....	56
3.2.1.1. Étude de la littérature.....	56
3.2.1.2. Définition de la rhinosinusite aiguë (RSA) .....	56
3.2.1.3. Autres problématiques potentiellement intéressantes .....	57
3.2.1.4. Population .....	57
3.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	57
3.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	57
3.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	58
3.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	59
3.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	59
3.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	59
<b>3.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>59</b>
3.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	60
3.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	60
3.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	61
3.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?.....	61
3.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ? .....	62
3.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ? .....	62

<b>4. Usage rationnel des antibiotiques en cas de laryngite, trachéite, bronchite et épiglottite chez l'enfant en ambulatoire</b> .....	63
<b>4.1. Faux-croup (layngotrachéo(bronchite) aiguë)</b> .....	63
4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	63
4.1.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	63
4.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? .....	63
4.1.1.1.2. Que disent les études ?.....	63
4.1.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour le croup infantile .....	63
4.1.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	63
4.1.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	63
4.1.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	63
4.1.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	64
4.1.2. Avis de l'expert (Raes 2016) .....	64
4.1.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	64
4.1.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	64
4.1.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	64
4.1.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	64
4.1.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	64
<b>4.1.3. Conclusion du jury</b> .....	64
4.1.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	64
4.1.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	65
4.1.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	65
4.1.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	65
4.1.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	65
<b>4.2. Trachéite aiguë</b> .....	65
4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	65
4.2.2. Avis de l'expert (Raes 2016) .....	65
4.2.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	65
4.2.2.1.1. Épidémiologie .....	65
4.2.2.1.2. Étiologie .....	66
4.2.2.1.3. Evolution clinique .....	66
4.2.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	66
4.2.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	66
4.2.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	66
4.2.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	66
4.2.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	66
<b>4.2.3. Conclusion du jury</b> .....	66
4.2.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	66
4.2.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	67
4.2.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	67
4.2.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	67
4.2.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	67

4.2.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	67
<b>4.3. Bronchite aiguë</b> .....	<b>68</b>
4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	68
4.3.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	68
4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008).....	68
4.3.1.1.1.1. Définition .....	68
4.3.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique.....	68
4.3.1.1.2. Que disent les études ? .....	68
4.3.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour la bronchite aiguë / la toux.....	68
4.3.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	69
4.3.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008).....	69
4.3.1.2.2. Que disent les études ?.....	69
4.3.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la bronchite aiguë .....	69
4.3.1.2.2.2. Antibiotique d'emblée versus prescription différée ou pas d'antibiotique pour la bronchite aiguë.....	69
4.3.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	69
4.3.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	69
4.3.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008).....	69
4.3.1.4.2. Que disent les études ?.....	69
4.3.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	69
4.3.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008).....	70
4.3.2. Avis de l'expert (Raes 2016) .....	70
4.3.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	70
4.3.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	70
4.3.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	71
4.3.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	71
4.3.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	71
<b>4.3.3. Conclusion du jury</b> .....	<b>71</b>
4.3.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	71
4.3.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	72
4.3.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	72
4.3.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	73
4.3.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	73
4.3.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	73
<b>4.4. Epiglottite aiguë</b> .....	<b>73</b>
4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	73
4.4.2. Avis de l'expert (Raes 2016) .....	73
4.4.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	73
4.4.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	74
4.4.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	74
4.4.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	74

4.4.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	74
4.4.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	74
<b>4.4.3. Conclusion du jury</b>	<b>74</b>
4.4.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	74
4.4.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?	75
4.4.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?	75
4.4.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?	75
4.4.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	75
4.4.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	75
<b>5. Usage rationnel des antibiotiques en cas de bronchiolite chez l'enfant en ambulatoire</b>	<b>76</b>
<b>5.1. Que dit l'étude de la littérature ?</b>	<b>76</b>
5.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	76
5.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	76
5.1.1.1.1. Définition	76
5.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique	76
5.1.1.2. Que disent les études ?	76
5.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?	77
5.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	77
5.1.2.2. Que disent les études ?	77
5.1.2.2.1. Azithromycine versus placebo ou pas de traitement pour la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans	77
5.1.2.2.2. Erythromycine versus placebo ou pas de traitement pour la bronchiolite chez des enfants âgés de moins de 2 ans	78
5.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?	78
5.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	78
5.1.3.2. Que disent les études ?	78
5.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	78
5.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	78
5.1.4.2. Que disent les études ?	78
5.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	79
5.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)	79
<b>5.2. Avis de l'expert (Raes 2016)</b>	<b>79</b>
5.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	79
5.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?	79
5.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?	79
5.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	79
5.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	80
<b>5.3. Conclusion du jury</b>	<b>80</b>
5.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	80
5.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?	80
5.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?	80
5.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?	81
5.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	81
5.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	81

<b>6. Usage rationnel des antibiotiques en cas de pneumonie acquise en communauté chez l'enfant en ambulatoire</b> .....	82
<b>6.1. Que dit l'étude de la littérature ?</b> .....	82
6.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	82
6.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011) .....	82
6.1.1.1.1. Définition .....	82
6.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique .....	82
6.1.1.2. Que disent les études ? .....	82
6.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la pneumonie avec sifflements respiratoires chez les enfants .....	82
6.1.1.2.2. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour les infections avec <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	83
6.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	83
6.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011) .....	83
6.1.2.2. Que disent les études ? .....	83
6.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la pneumonie communautaire chez les enfants .....	83
6.1.2.2.1.1. Azithromycine versus érythromycine .....	83
6.1.2.2.1.2. Clarithromycine versus érythromycine .....	84
6.1.2.2.1.3. Azithromycine versus amoxicilline + acide clavulanique .....	84
6.1.2.2.1.4. Azithromycine versus amoxicilline .....	85
6.1.2.2.1.5. Amoxicilline + acide clavulanique versus amoxicilline .....	85
6.1.2.2.1.6. Cotrimoxazole versus amoxicilline .....	85
6.1.2.2.2. Antibiotique A versus antibiotique B pour <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	86
6.1.2.2.3. Antibiothérapie de courte durée versus de longue durée avec le même antibiotique pour la pneumonie communautaire chez les enfants .....	87
6.1.2.2.3.1. Amoxicilline 3 jours versus 5 jours .....	87
6.1.2.2.3.2. Amoxicilline 5 jours versus 10 jours .....	87
6.1.2.2.3.3. Cotrimoxazole 3 jours versus 5 jours .....	87
6.1.2.2.4. Différents schémas posologiques du même antibiotique pour la pneumonie communautaire .....	88
6.1.2.2.4.1. Double dose de cotrimoxazole versus dose standard .....	88
6.1.2.2.4.2. Amoxicilline 2x/jour versus 3x/jour .....	88
6.1.2.2.4.3. Amoxicilline + acide clavulanique 2x/jour versus 3x/jour .....	89
6.1.2.2.5. Différents modes d'administration d'antibiotiques pour la pneumonie communautaire chez les enfants .....	89
6.1.2.2.5.1. Antibiotique par voie orale versus parentérale pour la pneumonie sévère et non sévère .....	89
6.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	90
6.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011) .....	90
6.1.3.2. Que disent les études ? .....	90
6.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	90
6.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011) .....	90
6.1.4.2. Que disent les études ? .....	91
6.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	91
6.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011) .....	91
<b>6.2. Avis de l'expert</b> .....	91
6.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	91
6.2.1.1. Raes (Raes 2016) .....	91
6.2.1.2. Verhaegen (Verhaegen 2016) .....	93
6.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	93
6.2.2.1. Raes (Raes 2016) .....	93
6.2.2.2. Verhaegen (Verhaegen 2016) .....	93
6.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? (Raes 2016) .....	95

6.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? (Raes 2016) .....	95
6.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? (Raes 2016) .....	96
6.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? (Raes 2016)...	96
<b>6.3. Conclusion du jury</b> .....	<b>96</b>
6.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	96
6.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? .....	97
6.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	97
6.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	97
6.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	98
6.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	98
<b>7. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'infections urinaires chez l'enfant en ambulatoire (la cystite et la pyélonéphrite)</b> .....	<b>99</b>
<b>7.1. Que dit l'étude de la littérature ?</b> .....	<b>99</b>
7.1.1. Question A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	99
7.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013) .....	99
7.1.1.1.1. Définition .....	99
7.1.1.1.2. Diagnostic .....	99
7.1.1.1.3. Indications .....	99
7.1.1.2. Que disent les études ? .....	100
7.1.1.2.1. Cystite .....	100
7.1.1.2.1.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement .....	100
7.1.1.2.2. Pyélonéphrite.....	100
7.1.1.2.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement .....	100
7.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	101
7.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013) .....	101
7.1.2.2. Que disent les études ? .....	101
7.1.2.2.1. Cystite .....	101
7.1.2.2.1.1. Antibiotique A versus antibiotique B .....	101
7.1.2.2.1.2. Durée du traitement antibiotique.....	102
7.1.2.2.2. Pyélonéphrite.....	103
7.1.2.2.2.1. Mode d'administration des antibiotiques.....	103
7.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	105
7.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	105
7.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013) .....	105
7.1.4.2. Que disent les études ? .....	105
7.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	105
7.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013) .....	105
7.1.5.2. Que disent les études ? .....	106
7.1.5.2.1. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement .....	106
7.1.5.2.1.1. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes .....	106
7.1.5.2.1.2. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement chez des enfants avec reflux vésico-urétéral (RVU).....	106
7.1.5.2.2. Antibiotique A versus antibiotique B .....	107
7.1.5.2.2.1. Nitrofurantoïne versus cotrimoxazole chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes	107
7.1.5.2.2.2. Cotrimoxazole versus céfadroxil chez les enfants à risque d'infections urinaires récurrentes	107

7.1.5.2.2.3. Nitrofurantoïne versus triméthoprime chez les enfants à risque d'infections urinaires récidivantes	108
7.1.5.2.3. Durée de l'antibiothérapie prophylactique chez des enfants à risque d'infections urinaires récidivantes	108
7.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)	108
<b>7.2. Avis de l'expert (Frère 2016)</b>	<b>109</b>
7.2.1. Méthodes de prélèvement d'urine et diagnostic d'une infection urinaire selon l'expert	109
7.2.1.1. Méthodes de prélèvement	109
7.2.1.1.1. Ponction sus-pubienne	109
7.2.1.1.2. Cathétérisme vésical	109
7.2.1.1.3. Mit-jet / clean catch	110
7.2.1.1.4. Sac collecteur	110
7.2.1.2. Diagnostic	110
7.2.1.2.1. Analyse d'urine	110
7.2.1.2.2. Culture d'urine	110
7.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	111
7.2.2.1. Cystite	111
7.2.2.1.1. Efficacité du traitement ?	112
7.2.2.1.1.1. Taux de guérison clinique	112
7.2.2.1.1.2. Prévention des complications	112
7.2.2.1.2. Sécurité du traitement ?	112
7.2.2.1.3. Tolérance du traitement ?	112
7.2.2.2. Pyélonéphrite	112
7.2.2.2.1. Efficacité du traitement ?	113
7.2.2.2.1.1. Choix de la voie d'administration	113
7.2.2.2.1.2. Taux de guérison clinique	114
7.2.2.2.1.3. Prévention des complications	114
7.2.2.2.2. Sécurité du traitement ?	114
7.2.2.2.3. Tolérance du traitement ?	114
7.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?	114
7.2.3.1. Cystite	114
7.2.3.2. Pyélonéphrite	115
7.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?	115
7.2.4.1. Cystite	115
7.2.4.1. Pyélonéphrite	115
7.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?	116
7.2.5.1. Cystite	116
7.2.5.2. Pyélonéphrite	116
7.2.5.2.1. Facteurs de risque d'infection sévère	116
7.2.5.2.2. Faisabilité de la méthode (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)	116
7.2.5.2.3. Risque d'infection à germes résistants (NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)	116
7.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?	117
7.2.6.1. Cystite	117
7.2.6.2. Pyélonéphrite	117
7.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?	117
<b>7.3 Conclusion du jury</b>	<b>118</b>
7.3.1. Décisions du jury relatives au diagnostic des infections des voies urinaires	118
7.3.2. Décisions du jury liées à l'usage des antibiotiques en cas d'infection des voies urinaires	120
7.3.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?	120
7.3.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?	120

7.3.2.3.	Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	121
7.3.2.4.	Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	122
7.3.2.5.	Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	122
7.3.2.6.	Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	122
<b>8.</b>	<b>Usage rationnel des antibiotiques en cas de gastro-entérite chez l'enfant en ambulatoire.</b>	<b>124</b>
<b>8.1.</b>	<b>Que dit l'étude de la littérature ?.....</b>	<b>124</b>
8.1.1.	Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	124
8.1.1.1.	Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014) .....	124
8.1.1.1.1.	Définition .....	124
8.1.1.1.2.	Indications pour le traitement antibiotique.....	124
8.1.1.2.	Que disent les études ? .....	125
8.1.1.2.1.	Antibiotiques versus placebo ou absence de traitement.....	125
8.1.1.2.1.1.	Antibiotiques versus placebo ou absence de traitement sans identification préalable du pathogène	125
8.1.1.2.1.2.	Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par Salmonella .	125
8.1.1.2.1.3.	Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par Campylobacter	125
8.1.1.2.1.4.	Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par Yersinia .....	126
8.1.1.2.1.5.	Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection (présumée) par Shigella	126
8.1.2.	Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	126
8.1.2.1.	Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014) .....	126
8.1.2.2.	Que disent les études ? .....	127
8.1.2.2.1.	Antibiotique A versus antibiotique B .....	127
8.1.2.2.1.1.	Fluoroquinolones versus bêta-lactamines pour une dysenterie à Shigella présumée .....	127
8.1.2.2.1.2.	Cotrimoxazole versus bêta-lactames pour une dysenterie par Shigella présumée .....	128
8.1.3.	Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	128
8.1.4.	Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	128
8.1.4.1.	Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014) .....	128
8.1.4.2.	Que disent les études ? .....	129
8.1.5.	Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	129
8.1.6.	Traitement non-antibiotique.....	129
8.1.6.1.	Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014) .....	129
8.1.6.1.1.	Probiotiques.....	129
8.1.6.1.2.	Autre traitement non-antibiotique.....	129
8.1.6.2.	Que disent les études ? .....	130
8.1.6.2.1.	Probiotiques dans les infections diarrhéiques aiguës .....	130
8.1.6.2.1.1.	S. boulardii versus placebo ou absence de traitement pour les infections diarrhéiques aiguës chez les enfants .....	130
8.1.6.2.1.2.	Lactobacillus acidophilus LB versus placebo ou absence de traitement pour la gastro-entérite aiguë chez les enfants .....	130
8.1.6.2.2.	Probiotiques pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique .....	131
8.1.6.2.2.1.	S. boulardii versus placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique .....	131
8.1.6.2.2.2.	L. acidophilus vs placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique	131
<b>8.2.</b>	<b>Avis de l'expert (Van Lierde 2016) .....</b>	<b>131</b>

8.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	131
8.2.2. Question B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	132
(ETEC : E. coli entérotoxigène ; EHEC : E. coli entérohémorragique ; STEC : E. coli producteur de Shiga Toxines). lv : intraveineuse ; vo : voie orale. *pour les détails : voir texte. **seule la dose journalière pour le premier jour de traitement est mentionnée. Pour les détails : voir texte.....	133
8.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	134
8.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	134
8.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	134
8.2.6. Probiotiques dans le traitement de la gastro-entérite aiguë .....	134
8.2.7. Probiotiques pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique.....	135
<b>8.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>136</b>
8.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	136
8.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	136
8.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	137
8.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	137
8.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	137
8.3.6. Probiotica .....	138
<b>9. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'impétigo chez l'enfant en ambulatoire .....</b>	<b>139</b>
<b>9.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....</b>	<b>139</b>
9.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	139
9.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012).....	139
9.1.1.2. Que disent les études ? .....	139
9.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo.....	139
9.1.1.2.1.1. Antibiotiques oraux versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo non bulleux .	139
9.1.1.2.1.2. Antibiotiques topiques versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo non bulleux	139
9.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	140
9.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012).....	140
9.1.2.2. Que disent les études ? .....	140
9.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B .....	140
9.1.2.2.1.1. Céfalexine par voie orale versus céfadroxil par voie orale pour l'impétigo non bulleux ..	140
9.1.2.2.1.2. Erythromycine par voie oral versus amoxicilline par voie orale pour l'impétigo non bulleux	140
9.1.2.2.1.3. Cotrimoxazole par voie orale versus benzylpénicilline benzathine intramusculaire.....	141
9.1.2.2.1.4. Mupirocine topique versus érythromycine orale pour l'impétigo non bulleux .....	142
9.1.2.2.1.5. Mupirocine topique versus acide fusidique topique pour l'impétigo non bulleux .....	142
9.1.2.2.1.6. Acide fusidique topique versus tétracycline/polymyxine B topique pour l'impétigo non bulleux	142
9.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	143
9.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	143
9.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	143
<b>9.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016).....</b>	<b>143</b>
9.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	143
9.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	143

9.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	144
9.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?.....	144
9.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	144
9.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	144
9.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	144
9.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	144
<b>9.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>145</b>
9.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	145
9.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	145
9.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	146
9.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ? .....	146
9.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	146
9.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	146
9.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	146
9.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	146
<b>10. Usage rationnel des antibiotiques en cas de cellulite ou d'érysipèle chez l'enfant en ambulatoire.....</b>	<b>147</b>
<b>10.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....</b>	<b>147</b>
10.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	147
10.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012).....	147
10.1.1.2. Que disent les études ? .....	147
10.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la cellulite ou l'érysipèle .....	147
10.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	147
10.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012).....	147
10.1.2.2. Que disent les études ? .....	147
10.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la cellulite et l'érysipèle .....	147
10.1.2.2.1.1. Clindamycine versus triméthoprim - sulfaméthoxazole.....	147
10.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	148
10.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	148
10.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012).....	148
10.1.4.2. Que disent les études ? .....	148
10.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	148
<b>10.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016).....</b>	<b>149</b>
10.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	149
10.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	149
10.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	150
10.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?.....	150
10.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	150
10.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...)?.....	150
10.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	151
10.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	151
<b>10.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>151</b>
10.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	151

10.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	152
10.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	152
10.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ? .....	152
10.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	152
10.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	152
10.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	152
10.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	153
<b>11. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'infection cutanée à MRSA chez l'enfant en ambulatoire</b> .....	154
<b>11.1. Que dit l'étude de la littérature ?</b> .....	154
<b>11.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016)</b> .....	154
11.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	154
11.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	154
11.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	155
11.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ? .....	155
11.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	155
11.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	155
11.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	155
11.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	155
<b>11.3. Conclusion du jury</b> .....	156
11.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	156
11.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	156
11.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	156
11.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ? .....	156
11.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	157
11.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ? .....	157
11.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? .....	157
11.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	157
<b>12. Usage rationnel des antibiotiques en cas de conjonctivite chez l'enfant en ambulatoire</b> ..	158
<b>12.1. Que dit l'étude de la littérature ?</b> .....	158
12.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ? .....	158
12.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013) .....	158
12.1.1.1.1. Définition .....	158
12.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique .....	158
12.1.1.2. Que disent les études ? .....	158
12.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite .....	158
12.1.1.2.1.1. Antibiotiques oraux versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite .....	158
12.1.1.2.1.2. Chloramphénicol topique versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite ..	159
12.1.2. Question B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? .....	159
12.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013) .....	159
12.1.2.2. Que disent les études ? .....	159
12.1.2.2.1. Antibiotique topique A versus antibiotique topique B pour la conjonctivite bactérienne présumée .....	159

12.1.2.2.1.1. Moxifloxacine versus ofloxacine pour conjonctivite bactérienne présumée.....	159
12.1.2.2.1.2. Acide fusidique versus chloramphénicol pour la conjonctivite bactérienne présumée..	160
12.1.2.2.2. Antibiotique topique A versus antibiotique topique B pour la conjonctivite bactérienne confirmée	160
12.1.2.2.2.1. Ciprofloxacine versus tobramycine pour la conjonctivite bactérienne confirmée.....	160
12.1.2.2.2.2. Acide fusidique versus chloramphénicol pour la conjonctivite bactérienne confirmée .	160
12.1.3. Question D. L’approche doit-elle être différente en fonction de l’âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	161
12.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	161
12.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013) .....	161
12.1.4.2. Que disent les études ? .....	161
12.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d’infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	161
12.1.1. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013) .....	162
<b>12.2. Avis de l’expert (Smeesters 2016).....</b>	<b>162</b>
12.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	162
12.2.2. Questions B-C. Quel est l’antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	162
12.2.2.1. Traitement local.....	162
12.2.2.2. Traitement systémique.....	162
12.2.3. Question D. L’approche doit-elle être différente en fonction de l’âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	163
12.2.3.1. L’approche doit-elle être différente en fonction de.....	163
l’âge ? .....	163
12.2.3.2. L’approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	163
12.2.3.3. L’approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	163
12.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	163
12.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d’infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	163
<b>12.3. Conclusion du jury.....</b>	<b>164</b>
12.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?.....	164
12.3.2. Questions B-C. Quel est l’antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?.....	164
12.3.3. Question D. L’approche doit-elle être différente en fonction de l’âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	165
12.3.3.1. L’approche doit-elle être différente en fonction de.....	165
l’âge ? .....	165
12.3.3.2. L’approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ? .....	165
12.3.3.3. L’approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?.....	165
12.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?.....	165
12.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d’infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? .....	166
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>167</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>169</b>
<b>ADDENDUM 1: ETUDE DE LA LITTÉRATURE - SÉCURITÉ DES FLUOROQUINOLONES CHEZ L’ENFANT.....</b>	<b>177</b>
<b>ADDENDUM 2: ETUDE DE LA LITTÉRATURE – EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIBIOTIQUES OU PROBIOTIQUES .....</b>	<b>179</b>
<b>ADDENDUM 3: MOMENT DE PRISE.....</b>	<b>187</b>

# Liste des abréviations utilisées

AB	Antibiotic, antibiotique
BGN	Bactérie Gram négatif
BGP	Bactérie Gram positif
CAP	Community acquired pneumonia
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CIM	Concentration minimale inhibitrice
CMB	Concentration minimale bactéricide
CRP	Protéine C réactive (C-reactive protein)
DDD	Dose moyenne journalière (Defined Daily Dose)
DPA	Diarrhée post-antibiotique
EBM	Evidence-Based Medicine
EBV	Epstein-Barr Virus
EHEC	E. coli entérohémorragique
ETEC	Enterotoxigenic Escherichia Coli
g	Gramme
GABHS	Group A beta-haemolytic streptococci
GB	Leucocyte
GPC	Guide de pratique clinique (guideline)
IC	Intervalle de confiance (Confidence limits)
IM	Intramusculaire
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IST	Infection sexuellement transmissible
IV	Intraveineux
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures
IVU	Infection des voies urinaires
IVUB	Infections des voies urinaires basses
kg	Kilogramme
L	Litre
LE	Leucocyte estérase
LoE	Level of evidence
mg	Milligramme ( $10^{-3}$ g)
$\mu$ L	Microlitre ( $10^{-6}$ L)
mL	Millilitre ( $10^{-3}$ L)
MRSA	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)
MSSA	Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline (Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus)
NNT	Number needed to treat
OMA	Otite moyenne aiguë
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
OR	Odds Ratio



PAC	Pneumonie acquise en communauté
PO	Per os (par voie orale)
PVL	Panton–Valentine Leukocidine
RCT	Randomized Controlled Trial (Essai contrôlé randomisé ou aléatoire)
RSA	Rhinosinusite aiguë
RSAB	Rhinosinusite aiguë bactérienne
RVU	Reflux vésico-urétéral
SBHGA	Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SM	Synthèse méthodique
SoR	Strength of recommendation
STEC	Shiga-toxin producing E. Coli
UFC	Unités formant colonie
UI	Unité international
VRS	Virus respiratoire syncytial
VS	Vitesse de sédimentation
VUR	Vesico-uretral reflux (=RVU)

# Introduction

Le jeudi 2 juin 2016, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire.

La présente réunion de consensus est la 35<sup>e</sup> de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

L'émergence de souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques a conduit de nombreux pays à veiller à une utilisation plus réservée et plus ciblée des antibiotiques. D'autres effets indésirables sont également attribuables à ces médicaments par ailleurs indispensables dans des infections graves. A un niveau national, les prescriptions d'antibiotiques restent (trop) fréquentes par rapport à leur intérêt potentiel prouvé dans de nombreuses infections parmi les fréquentes, infections à évolution spontanée vers la guérison dans la majorité des cas. Le public des enfants (0 à 15 ans) est plus particulièrement celui qui reçoit de nombreux traitements antibiotiques.

La réunion de consensus du 2 juin 2016 s'intéresse aux différentes questions concernant un usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant (en dehors de soins hospitaliers). Elle doit apporter des réponses consensuelles en fonction des meilleures preuves scientifiques actuellement disponibles dans les domaines suivants

- dans quelles situations cliniques précises un antibiotique est-il efficace (en termes de guérison, de prévention des complications, des récurrences) et sûr ?
- quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?
- quelle est la bonne dose ; quelles sont les meilleures fréquence et durée d'administration ?
- l'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte personnel (traitement récent,...) et environnemental (crèche) ?
- dans quels cas faut-il référer ?

Ces questions étaient débattues pour les infections les plus courantes : mal de gorge, otite moyenne aiguë, rhinosinusite, laryngite, trachéite, bronchite, pneumonie, cystite, pyélonéphrite, gastro-entérite, infections cutanées et conjonctivite.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne sont volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne sont donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

Le Comité organisateur de ce consensus a décidé de limiter son thème à l'usage rationnel des antibiotiques en pédiatrie dans les infections les plus courantes en pratique ambulatoire.

Les aspects, indispensables dans la pratique, de la prise en charge diagnostique et thérapeutique plus large (en dehors du seul recours ou non à un antibiotique) ne sont pas abordé dans ce consensus. La consultation des guides de pratique qui abordent ces autres aspects reste indispensable pour une prise en charge optimale des infections/situations cliniques abordées lors de ce consensus.

# 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 2 juin 2016. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

## 2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### Niveaux de recommandation

#### 1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### 2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



## 3. Aperçu des questions

### Chez un enfant (0 à 15 ans),

- A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?
- B. quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?
- C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?
- D. L'approche doit-elle être différente en fonction
  - de l'âge ?
  - de la fréquence des récurrences ?
  - du contexte (crèche, traitement récent,...)
- E. Dans quels cas faut-il référer ?
- F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

- 1. En cas de mal de gorge (y compris avis d'expert sur l'abcès latéro- et rétro- pharyngé)
- 2. En cas d'Otite Moyenne Aiguë
- 3. En cas de rhinosinusite
  
- 4. En cas de laryngite, trachéite, bronchite (+ avis d'expert sur l'épiglottite)
- 5. En cas de bronchiolite
- 6. En cas de pneumonie acquise en communauté
  
- 7. En cas de cystite
- 8. En cas de pyélonéphrite
  
- 9. En cas de gastro-entérite
  
- 10. En cas d'impétigo
- 11. En cas de cellulite ou d'érésipèle
- 12. En cas d'infection cutanée à MRSA
- 13. En cas de conjonctivite

## 4. Définitions

### Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

#### Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

#### Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

#### Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

#### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

### Evidence based medicine

Définition de Evidence-Based Medicine (EBM) : " le dispensateur de soin confronte ses connaissances et sa pratique clinique avec les éléments probants (preuves) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

*L'incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en

divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

## Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation :  $P = I \times D_m$ , soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

## 5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



## 6. Remarques préliminaires du jury

Le jury souligne que ses recommandations s'appliquent uniquement aux enfants âgés de 1 mois à 15 ans. Les bébés de moins de 1 mois avec présomption d'infection en raison de la présence de signes de maladie généraux, comme la fièvre, la somnolence ou la diminution de l'état de conscience, doivent être référés immédiatement des soins ambulatoires vers les soins de deuxième ligne pour un examen diagnostique et un traitement et un examen diagnostique plus approfondis.

En outre, un nouveau-né présentant de la fièvre sans foyer infectieux localisé (absence de foyer infectieux après un examen clinique complet et un recours aux outils de diagnostic disponibles, comme une analyse urinaire) doit toujours être référé vers les soins de deuxième ligne.

Il convient de toujours tenir compte de la présence de certains signaux d'alarme pouvant indiquer une infection grave et donc motiver un renvoi vers les soins de deuxième ligne. Nous pensons par exemple à l'incertitude du médecin traitant, à l'inquiétude des parents, à une fièvre élevée, à une dyspnée ou à une éruption cutanée persistante.

Étant donné que les tests diagnostiques cliniques complémentaires en soins ambulatoires n'apportent aucune certitude quant à l'étiologie de l'épisode pathologique actuel, il est recommandé d'effectuer une réévaluation dans le cadre d'un planning ciblé du suivi en concertation avec l'enfant et/ou les parents.

## 7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

Concernant la pharyngotonsillite ou angine :

- Certaines des études datent des années 50. A cette époque, le risque de complications (comme le rhumatisme articulaire aigu) était bien plus élevé.
- Il y avait aussi bien des adultes que des enfants dans les populations recrutées et il n'y avait pas toujours d'analyse de sous-groupe, ou alors pour un seul critère de jugement.
- Le mal de gorge est un symptôme de différentes pathologies. En Belgique il est courant de traiter le mal de gorge d'après la sévérité de la maladie (avec ou sans antibiotiques) sans confirmer microbiologiquement la présence, le type ou l'absence d'une infection bactérienne.

La sélection des patients dans les études n'est pas toujours effectuée de la même manière. Certaines RCTs incluent des patients sur base de leurs symptômes cliniques ; certaines n'incluent que des patients avec des infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. Bien que cela permette une comparaison plus directe de l'efficacité de différents antibiotiques, cela ne reflète pas la pratique clinique en Belgique.

# 8. Chiffres sur le remboursement des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire (Van de Castele 2016 (Infospot 2012, Holstiege 2013, Holstiege 2014)).

## 8.1. Introduction

Cet exposé concernera l'utilisation des antibiotiques chez l'enfant, pour les âges entre 0 et 15 ans inclus. Les données proviennent de la banque de données Pharmanet de l'INAMI et contiennent les chiffres des conditionnements remboursés et délivrés par les pharmacies ouvertes au public. Aucune utilisation à l'hôpital n'est reprise. Nous avons sélectionné les antibiotiques à usage systémique et à usage ophtalmique. Nous n'avons pas pu reprendre les données des antibiotiques à usage dermatologique, qui ne sont pas remboursables. Pour des raisons de brièveté, nous sommes limités aux spécialités pharmaceutiques, ce qui écarte les préparations magistrales. Pour indiquer l'âge du patient, l'âge de l'anniversaire de l'enfant a été pris pour l'année calendrier au cours de laquelle le pharmacien a délivré l'antibiotique.

La banque de données Pharmanet est anonymisée mais suffisamment détaillée pour fournir avec précision l'âge et l'utilisation individuelle du patient. Les patients ne sont donc pas comptés deux fois en cas de 2 délivrances pendant la même année. Le Code pharmacologique ATC (anatomique-thérapeutique-chimique) établi par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a été appliqué. Par contre, le DDD (defined daily dose) établi par l'OMS n'est pas utilisé comme paramètre vu son problème d'interprétation chez les enfants. Nous avons utilisé dans la banque de données les paramètres 'nombre de patients' et 'nombre de conditionnements'.

## 8.2. Nombre de patients en 2014

En 2014 le nombre d'enfants qui ont pris (au moins) un antibiotique s'élève à N=828.813 que ce soit un antibiotique à usage systémique et/ou à usage ophtalmique. Ce nombre représente 41% de tous les enfants dans la population belge. La répartition selon le type d'antibiotique et la tranche d'âge est donnée dans les Tableaux ci-dessous.

**Tableau 1.** Nombre d'enfants ayant pris un antibiotique, nombres absolus (N)

Code ATC	Type d'antibiotique	0 ans	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
J01	à usage systémique	28.921	77.327	329.733	194.558	134.692	765.231
S01	à usage ophtalmique	26.565	52.053	116.233	21.666	6.770	223.287
J01+S01	Total	42.459	88.570	356.737	203.216	137.831	828.813

Le nombre total d'enfants ayant pris les deux types d'antibiotiques n'est pas l'addition des deux sommes pour chaque type d'antibiotique. En fait, il s'agit de patients uniques et aucun double comptage n'a été fait. En d'autres termes, beaucoup d'enfants qui ont pris un antibiotique à usage ophtalmique en 2014, ont également pris un antibiotique systémique.

Dans le Tableau suivant, nous donnons la proportion d'enfants, exprimée en pourcentage, qui a pris un antibiotique par rapport à l'ensemble des enfants belges pour cet âge. Une fois de plus, aucun enfant n'a été compté deux fois s'il a pris deux fois un antibiotique en 2014. Il s'agit toujours de patients uniques.

**Tableau 2.** Nombre d'enfant ayant pris un antibiotique, exprimé en proportion (%) de tous les enfants belges, avec ou sans antibiotiques

Code ATC	Type d'antibiotique	0 an	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
J01	à usage systémique	24	62	51	31	28	38
S01	à usage ophtalmique	22	42	18	3	1	11
J01+S01	Total	35	72	55	33	28	41

100 % = le total des enfants belges dans la tranche d'âge

#### Quelles étaient les classes d'antibiotiques les plus utilisées en 2014?

Le Tableau à la page suivante contient une répartition de patients selon la classe d'antibiotique, exprimée en nombres absolus d'enfants. Pour quelques classes d'antibiotiques, des chiffres détaillés sont donnés pour certaines molécules. Pour être bref, il n'est pas possible de fournir des chiffres pour toutes les molécules ni toutes les spécialités d'antibiotiques avec leurs conditionnements.

Par rapport aux données fournies par des registres pédiatriques à l'étranger, il s'avère que l'utilisation de pénicillines à spectre étroit en Belgique est nettement plus faible, comparable à la situation italienne ; pour des enfants allemands et néerlandais, par contre, l'utilisation de pénicillines à spectre étroit s'avère être dans le top-4. L'utilisation de macrolides en Belgique présente une diminution chez des enfants au-delà de 6 ans, contrairement à la situation allemande où davantage de macrolides sont utilisés lorsque l'âge augmente. Les références se trouvent à la fin du texte.

**Tableau 3. Nombre d'enfants ayant pris un antibiotique, en nombres absolus (N)**

code ATC	Type d'antibiotique	0 an	1 an	2 – 6 ans	7 – 11 ans	12 – 15 ans	Au total
<b>J01</b>	<b>à usage systémique</b>						
<b>J01A</b>	Tétracyclines	4	17	113	795	15.718	16.647
<b>J01AA08</b>	minocycline	2	7	26	265	7.160	7.460
<b>J01C</b>	Pénicillines	25.797	71.828	285.930	154.038	91.574	629.167
<b>J01CA04</b>	amoxicilline	22.702	64.130	229.044	112.567	60.951	489.394
<b>J01CE02</b>	pénicilline V	2	5	95	286	740	1.128
<b>J01CR02</b>	amoxiclavulanate <sup>2</sup>	6.311	25.528	113.955	55.972	35.013	236.779
<b>J01D</b>	Céphalosporines	1.226	5.279	29.059	14.800	9.031	59.395
<b>J01DB</b>	1 <sup>ère</sup> génération <sup>3</sup>	671	3.463	22.125	10.385	3.831	40.475
<b>J01DC</b>	2 <sup>ème</sup> génération <sup>4</sup>	581	1.970	7.606	4.650	5.310	20.117
<b>J01E</b>	Sulfamidés <sup>5</sup>	980	4.422	18.058	8.054	2.539	34.053
<b>J01FA</b>	Macrolides <sup>6</sup>	4.781	16.543	79.531	43.472	30.988	175.315
<b>J01FA10</b>	azithromycine	2.522	9.033	43.661	24.248	19.949	99.413
<b>J01FF</b>	Lincosamides	21	164	1.249	1.482	2.736	5.652
<b>J01MA</b>	Fluoroquinolones <sup>7</sup>	33	142	589	932	3.620	5.316
<b>J01XE</b>	Dérivés nitrofuranes <sup>8</sup>	114	329	1.626	2.950	2.326	7.345
<b>S01</b>	<b>à usage ophtalmique</b>						
<b>S01AA01</b>	chloramphénicol	349	1.005	1.840	487	267	3.948
<b>S01AA02</b>	chlortétracycline	679	1.488	3.060	927	484	6.638
<b>S01AA12</b>	tobramycine	5.954	12.783	19.447	4.194	2.236	44.614
<b>S01AA13</b>	acide fucidique	8	2	4	1	0	15
<b>S01AE01</b>	ofloxacine	1.466	3.621	7.191	2.081	1.051	15.410
<b>S03AA30</b>	bacitracine + néomycine <sup>9</sup>	21.726	43.713	96.024	14.636	2.924	179.023

En valeurs relatives, il s'avère que 24 % de l'ensemble des enfants belges ont pris au cours de l'année 2014 de l'amoxicilline, 12 % de l'amoxiclavulanate, 5 % de l'azithromycine et 9 % des gouttes de bacitracine plus néomycine. Les autres molécules antibiotiques ont été utilisées chez moins de 1% des enfants.

### 8.3. L'évolution au cours des dernières années

#### Nombre d'enfants

Au cours des années 2012 – 2014 le nombre d'enfants belges traités par des antibiotiques est en baisse.

<sup>2</sup> L'association d'amoxicilline et l'acide clavulanate

<sup>3</sup> 1<sup>ère</sup> génération de céphalosporines: principalement DURACEF et génériques de céfadroxil

<sup>4</sup> 2<sup>ème</sup> génération de céphalosporines: principalement ZINNAT et génériques de céfuroxime

<sup>5</sup> Ce groupe contient les sulfamidés et triméthoprime

<sup>6</sup> Macrolides: principalement ZITROMAX et les génériques d'azithromycine (voir ligne séparée) et BICLAR et les génériques de clarithromycine

<sup>7</sup> Fluoroquinolones: principalement CIPROXINE et les génériques de ciprofloxacine et les génériques de norfloxacine

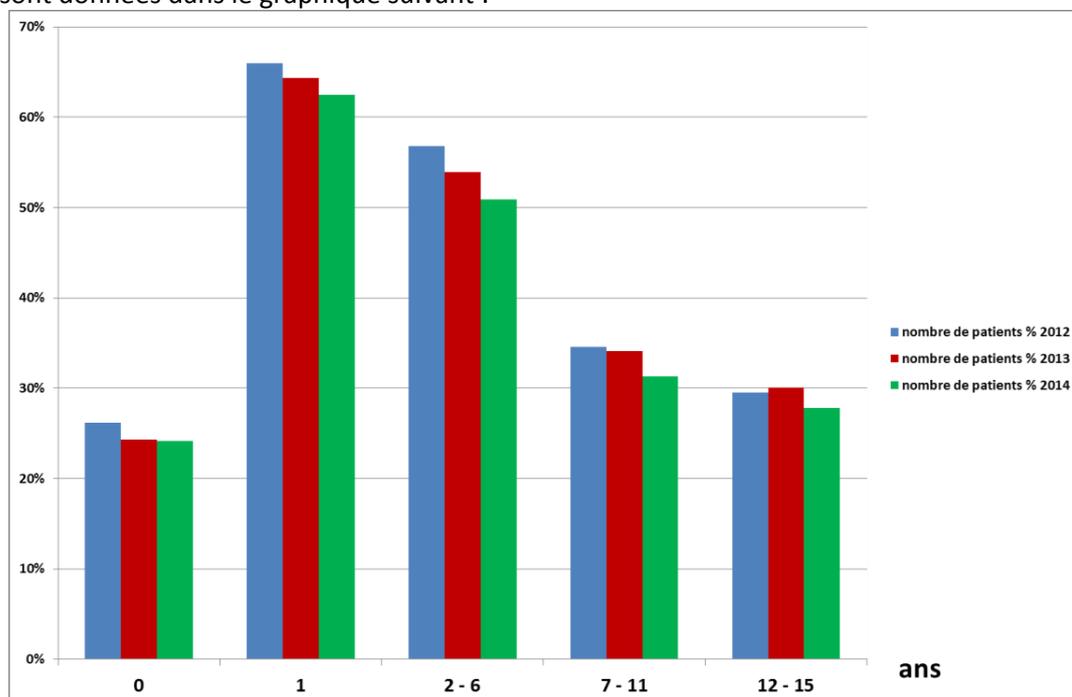
<sup>8</sup> Les dérivés nitrofuranes: principalement FURADANTINE nitrofurantoïne

<sup>9</sup> L'association fixe de bacitracine+néomycine est internationalement classée comme une préparation ophtalmologique mais elle est également enregistrée à usage nasal, auriculaire et dermique.

**Tableau 4.** Nombre d'enfants (0-15 ans) avec antibiotiques, en nombres absolus (N)

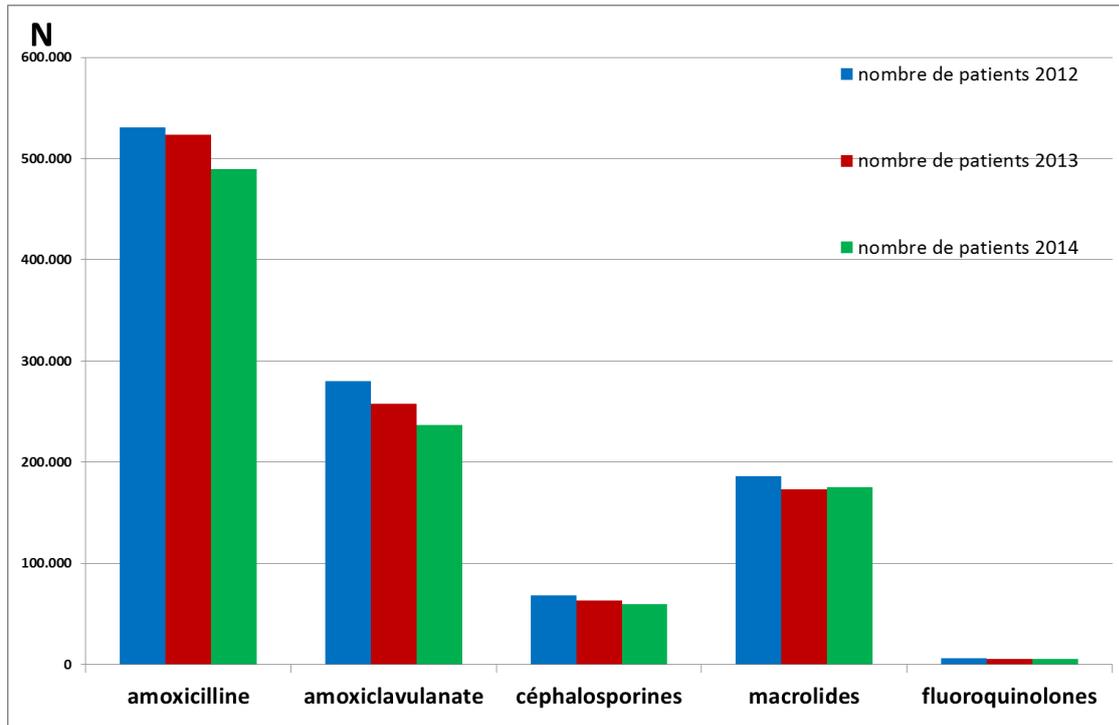
Code ATC	Type d'antibiotique	2012	2013	2014
J01	<b>A usage systémique</b>	828.305	809.919	765.231
J01C	Pénicillines	692.726	676.425	629.167
J01CA04	amoxicilline	530.730	523.425	489.394
J01CE02	pénicilline V	1.162	721	1.128
J01CR02	amoxiclavulanate	280.262	257.826	236.779
J01DB	Céphalosporines 1 <sup>ère</sup> génération	47.392	43.277	40.475
J01DC	Céphalosporines 2 <sup>ème</sup> génération	22.538	21.274	20.117
J01E	Sulfamidés	40.571	37.956	34.053
J01FA	Macrolides	185.815	172.970	175.315
J01FF	Lincosamides	5.529	5.212	5.652
J01MA	Fluoroquinolones	6.174	5.712	5.316
J01XE	Dérivés nitrofuranes	8.484	8.259	7.345
S01	<b>A usage ophtalmique</b>	245.492	184.829	223.287
S01AA01	chloramphénicol	4.450	4.820	3.948
S01AA02	chlortétracycline	7.765	5.986	6.638
S01AA12	tobramycine	49.774	49.724	44.614
S01AA13	acide fucidique	20	13	15
S01AE01	ofloxacine	18.638	17.839	15.410
S03AA30	bacitracine + néomycine	196.373	128.906	179.023
J01 + S01	Total des classes	891.716	861.031	828.813

La tranche d'âge qui a contribué le plus à la baisse globale d'antibiotiques chez l'enfant était celle des enfants entre 2 ans et 6 ans (données non fournies). Exprimées en pourcentage par rapport à l'ensemble des enfants belges, les baisses du nombre d'enfants traités pendant la période 2012 - 2014 sont données dans le graphique suivant :



100 % = tous les enfants belges dans la tranche d'âge

Une diminution importante a été observée pour l'amoxicilline, l'amoxiclavulanate et les céphalosporines pendant la période 2012 - 2014. Les autres classes d'antibiotiques ont connu une utilisation stable ou une légère diminution. Le graphique suivant donne le nombre d'enfants, en nombre absolu, pour bien indiquer la diminution dans les classes d'antibiotiques courantes.



### Nombre de conditionnements

Les données avec les nombres de conditionnements d'antibiotiques chez l'enfant montrent, sans surprise, la même tendance que celle exprimée en nombre de patients. Il s'agit d'une baisse de l'utilisation globale ainsi que d'une diminution pour plusieurs classes d'antibiotiques et d'une stabilisation pour les autres classes d'antibiotiques.

**Tableau 5.** Nombre de conditionnements (n) pour des enfants de 0-15 ans

Code ATC	Type d'antibiotique	2012	2013	2014
J01	<b>A usage systémique</b>	1.902.674	1.797.997	1.665.980
J01C	Pénicillines	1.385.119	1.314.058	1.195.280
J01CA04	amoxicilline	898.670	873.030	803.878
J01CE02	pénicilline V	2.988	2.857	2.730
J01CR02	amoxiclavulanate	450.622	406.700	370.636
J01DB	Céphalosporines 1 <sup>re</sup> génération	60.960	55.529	52.002
J01DC	Céphalosporines 2 <sup>e</sup> génération	35.978	32.087	29.684
J01E	Sulfamidés	55.322	51.633	47.759
J01FA	Macrolides	128.117	112.070	110.442
J01FF	Lincosamides	7.977	7.351	8.291
J01MA	Fluoroquinolones	8.505	8.310	7.440
J01XE	Dérivés nitrofuranes	13.055	12.415	10.558
S01	<b>A usage ophtalmique</b>	412.039	278.365	369.632
S01AA01	chloramphénicol	4.744	5.190	4.223
S01AA02	chlortétracycline	8.121	6.289	7.069
S01AA12	tobramycine	60.244	59.926	53.543
S01AA13	acide fucidique	20	13	15
S01AE01	ofloxacine	23.062	21.818	18.917
S03AA30	bacitracine + néomycine	315.835	185.110	285.848
J01 + S01	Total des classes	2.314.713	2.076.362	2.035.612



# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 2 juin 2016, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Usage rationnel des antibiotiques en cas de mal de gorge chez l'enfant en ambulatoire

### 1.1. Que dit la littérature ?

1.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

#### 1.1.1.1.1. Définition

Trois des cinq guides de pratique clinique (GPC) définissent le terme « mal de gorge ». Le terme inclut la pharyngite aiguë dans tous les cas et l'amygdalite aiguë dans deux cas. Le GPC IDSA strep throat 2012 restreint sa définition aux pharyngites à streptocoque du groupe A confirmées microbiologiquement.

#### 1.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Quatre des cinq GPC mentionnent explicitement que les antibiotiques ne sont pas indiqués systématiquement (recommandation forte et haut niveau de preuve si mentionné).

Indications : Les patients gravement malades ou ceux à haut risque de complication en raison d'une comorbidité peuvent être considérés pour un traitement par antibiotiques.

Pour le NICE respiratory tract 2008 l'on peut tenir compte des exsudats dans le choix d'opter pour un antibiotique, alors que pour SIGN sore throat 2010 les complications suppuratives ne sont pas une indication spécifique.

Le GPC SIGN sore throat 2010 mentionne que l'on peut employer des antibiotiques pour éviter une épidémie dans des collectivités fermées, mais pas pour le public général. Le GPC BAPCOC 2012 mentionne également l'usage d'antibiotiques dans le cas d'épidémie dans une collectivité fermée.



## 1.1.1.2. Que disent les études ?

### 1.1.1.2.1. Antibiotique versus placebo ou absence de traitement

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children</b>
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b>
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b> <b>SUBGROUP ANALYSES: GABHS +; GABHS -; untested</b>
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

<b>Antibiotics versus placebo in sore throat in children and adults</b> <b>SUBGROUP ANALYSES: pre-1975; post-1975</b>
Bibliography: Cochrane Spinks 2013

Dans cette méta-analyse et synthèse méthodique Cochrane, qui incluait des RCTs et quasi-RCTs, des antibiotiques ont été comparés à un placebo chez des patients se présentant avec des symptômes de mal de gorge.

Cette synthèse incluait des études chez des patients avec différentes causes de mal de gorge. Certaines études ne recrutaient que des patients avec des pharyngites à streptocoque bêta-hémolytique de groupe A (soupçonnées ou confirmées microbiologiquement), certaines études excluaient ces patients, et d'autres recrutaient des patients quelle que soit la cause de leur mal de gorge.

Des analyses de sous-groupe ont été effectuées chez les patients testés positifs pour le streptocoque du groupe A. L'efficacité de l'antibiotique semble augmenter chez les personnes testées positives pour le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SBHGA).

Cette synthèse méthodique incluait des patients de tous âges, aussi bien des adultes que des enfants. Une analyse de sous-groupe fut effectuée sur les études incluant uniquement les enfants de moins de 13 ans. Cependant, cette analyse de sous-groupe n'était effectuée que pour un seul critère de jugement (symptômes de fièvre au troisième jour). Le groupe bibliographique a donc choisi de rapporter également les résultats pour la population mixte adultes-enfants.

L'antibiotique employé dans la plupart des essais était la pénicilline, mais l'amoxicilline et les sulfamides ont été employés également.

Afin d'interpréter les données, les auteurs de la synthèse Cochrane insistent sur l'importance des bénéfices en valeurs relatives versus bénéfices en valeurs absolues en ce qui concerne les complications. La plupart des études ont été menées dans les années 1950, époque à laquelle les taux de complications étaient bien plus élevés. Cela impliquait que le NNT pour prévenir une complication était relativement faible (les auteurs estiment un NNT de 50 pour prévenir un cas d'otite moyenne aiguë avant 1975). Le taux de complications chuta après 1975 ; appliquer le même risque relatif à ces chiffres augmente le NNT (avec le même exemple, les auteurs obtiennent un NNT de 200 pour prévenir un cas d'otite moyenne aiguë). Dans les études réalisées après 1975, pas un seul cas de rhumatisme articulaire aigu ne fut enregistré. Dans les pays développés surtout, les médecins devront prendre en compte les taux absolus de complications pour déterminer s'il est utile de traiter le mal de gorge avec des antibiotiques.

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées pour les études réalisées avant et après 1975.



Cette synthèse n'était pas capable de présenter les effets indésirables des antibiotiques à cause des non concordances entre les façons de rapporter ces symptômes.

Un traitement par antibiotiques versus placebo :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour les symptômes de fièvre au troisième jour chez des enfants atteints de mal de gorge. (GRADE B)

- **diminue** de façon statistiquement significative les symptômes de mal de gorge au troisième jour, mal de gorge après une semaine, maux de tête au troisième jour, incidence de rhumatisme articulaire aigu, otite moyenne et abcès péri-amygdalien chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique.

(GRADE B (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour la fièvre au troisième jour chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge. (GRADE B (pour la population pédiatrique))

- Il n'y a pas assez de données pour déterminer si un traitement par antibiotiques versus placebo montre une différence statistiquement significative pour la fièvre après une semaine, chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge. (GRADE: insufficient data)

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'incidence de sinusites endéans les 14 jours chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique.

(GRADE C (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'incidence de glomérulonéphrite endéans 1 mois chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique.

(GRADE C (VERY LOW) (pour la population pédiatrique))

- **diminue** de façon statistiquement significative les symptômes de mal de gorge au troisième jour chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, testés positifs d'une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE C (pour la population pédiatrique))

- **diminue** de façon statistiquement significative les symptômes de mal de gorge après une semaine chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, testés positifs d'une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE B (pour la population pédiatrique))

- **diminue** de façon statistiquement significative les symptômes de mal de gorge le troisième jour chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, testés négatifs d'une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE B (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative des symptômes de mal de gorge après une semaine chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, testés négatifs d'une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE B (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative des symptômes de mal de gorge au troisième jour chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, non testés pour une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE B (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative des symptômes de mal de gorge après une semaine chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge, non testés pour une infection par SBHGA.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.

(GRADE C (VERY LOW) (pour la population pédiatrique))



Dans une étude datant d'avant 1975, un traitement par antibiotiques versus placebo **diminue** de façon statistiquement significative l'incidence de rhumatisme articulaire aigu endéans les 2 mois et l'incidence d'otite moyenne endéans les 14 jours chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.  
(*GRADE B (pour la population pédiatrique)*)

Dans une étude datant d'après 1975, un traitement par antibiotiques versus placebo ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'incidence d'otite moyenne endéans les 14 jours chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.  
(*GRADE C (pour la population pédiatrique)*)

Dans une étude datant d'après 1975, il n'y a pas assez de données pour déterminer si un traitement par antibiotiques versus placebo montre une différence statistiquement significative de l'incidence de rhumatisme articulaire aigu endéans les 2 mois chez des enfants et des adultes atteints de mal de gorge.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations concernant une population purement pédiatrique.  
(*GRADE: Insufficient data*)

## 1.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

### 1.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Si un antibiotique doit être prescrit, tous les guides de pratique clinique recommandent un antibiotique de type pénicilline, sauf NICE respiratory tract 2008 (qui n'en recommande aucun) ; ces recommandations sont fortes, avec des niveaux de preuve élevés dans la plupart des cas. Deux des quatre GPC mentionnent explicitement la phénoxyméthylpénicilline comme premier choix.

Pour les allergies non-IgE-médiées, deux GPC recommandent une céphalosporine du premier groupe. Pour les allergies IgE-médiées, la clarithromycine est recommandée par deux GPC et l'azithromycine par trois GPC comme choix alternatif. Le degré de recommandation est faible, et les niveaux de preuve modérés.

Un GPC fait une différence entre les antibiotiques pour la pharyngotonsillite et pour une infiltration retro-pharyngée et recommande l'amoxicilline avec acide clavulanique dans le dernier cas.

### 1.1.2.2. Que disent les études ?

#### 1.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la pharyngite à streptocoque hémolytique de groupe A

##### 1.1.2.2.1.1. Céphalosporine versus pénicilline dans des infections à SBHGA confirmées

<b>Cephalosporin versus penicillin for group A streptococcal pharyngitis</b>
--

Bibliography: Cochrane Van Driel 2013
---------------------------------------

Dans cette méta-analyse Cochrane, la céphalosporine a été comparée à la pénicilline durant 10 jours dans le traitement des infections à SBHGA confirmées (confirmation par une culture de frottis de gorge et/ou test rapide). Seuls des RCTs en double aveugle étaient incluses. Aussi bien des enfants



que des adultes étaient inclus dans ces études. Le groupe bibliographique ne rapporte que les critères de jugement pour lesquels des informations sur la population (principalement) pédiatrique sont disponibles.

Les céphalosporines utilisées dans ces études sont du premier groupe (céfalexine, céfadroxil) et du deuxième groupe (céfaclor).

La dose des antibiotiques varie selon les études.

Les auteurs de la revue Cochrane n'ont inclus que des RCTs en double aveugle afin d'obtenir un plus haut niveau de preuve. Cependant la qualité des études incluses est malgré tout décevante, principalement en raison de données manquantes pour les critères de jugement rapportés de façon inadéquate ou de notification sélective des critères de jugement.

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA, un traitement de 10 jours de céphalosporine versus 10 jours de pénicilline :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour le soulagement des symptômes post-traitement. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour le soulagement des symptômes endéans les 24 heures. (*GRADE B*)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour le taux de rechutes. (*GRADE C*)

Malheureusement aucune des études incluses ne rapporte les complications ou effets indésirables. L'absence de ces informations entrave notre capacité à faire une évaluation bénéfice/risque pour la céphalosporine comparée à la pénicilline dans le traitement des pharyngites à SBHGA. (*GRADE: not applicable*)

#### 1.1.2.2.1.2. Azithromycine versus pénicilline dans des infections à SBHGA confirmées

<b>Azithromycin vs penicillin in confirmed GABHS infection</b>
--

Bibliography: Cochrane Van Driel 2013
---------------------------------------

Cette revue Cochrane compare le traitement par azithromycine versus pénicilline dans des infections de la gorge à SBHGA confirmées (confirmation par culture de frottis de gorge et / ou test rapide). Seules les RCT's en double aveugle étaient incluses. Les participants recrutés étaient aussi bien des enfants que des adultes. Le groupe bibliographique ne rapporte que les critères de jugements pour lesquels les données pour la population pédiatrique sont disponibles.

La dose d'azithromycine de 20 mg/kg est plus élevée que ce qui est recommandé en Belgique.

Chez les enfants avec une pharyngite à SBHGA, un traitement par azithromycine versus pénicilline :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative du soulagement des symptômes 5 à 10 jours après traitement ou du taux de rechutes. (*GRADE B*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables (non spécifiés). (*GRADE B*)

#### 1.1.2.2.2. Antibiotique A, traitement de courte durée versus antibiotique B, traitement de longue durée

##### 1.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg (3 jours) versus pénicilline (10 jours)

<b>Azithromycin 10 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>
---

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------



Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie par la pénicilline orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants. Les patients avec une pharyngite à SBHGA confirmée étaient inclus. Cette sous-analyse examine les effets de l'azithromycine (10 mg/kg/jour pendant 3 jours) versus un traitement par pénicilline pendant 10 jours.

Cette synthèse méthodique inclut des études en ouvert en plus de celles en aveugle, contrairement à la synthèse Cochrane de Van Driel (Van Driel 2013), qui comparait également l'effet de l'azithromycine versus pénicilline. La plupart des études sont menées chez des enfants âgés de 2 à 12-13 ans; une étude inclut des enfants âgés de plus de 6 mois.

La plupart des études n'étaient pas adéquatement effectuées en aveugle et aucune n'était analysée en « intention de traiter ».

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par azithromycine (10 mg/kg pendant 3 jours) versus un traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour l'échec thérapeutique clinique précoce ou de la récurrence clinique tardive. (*GRADE B*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables. (*GRADE B*)

1.1.2.2.2. Azithromycine 20 mg/kg (3 jours) versus pénicilline (10 jours)

<b>Azithromycin 20 mg/kg short duration (3 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>
---

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie de courte durée (2 à 6 jours) par pénicilline orale avec une antibiothérapie de durée standard (10 jours) chez des enfants. Ceux avec une pharyngite à SBHGA confirmée étaient inclus. Cette sous-analyse examine les effets de l'azithromycine (20 mg/kg/jour pendant 3 jours) versus un traitement standard par pénicilline pendant 10 jours.

Cette synthèse méthodique inclut des études en ouvert en plus de celles effectuées en aveugle, contrairement à la synthèse Cochrane de Van Driel (Van Driel 2013), qui comparait également l'effet de l'azithromycine versus pénicilline. La plupart des études sont menées chez des enfants âgés de 2 à 12-13 ans.

La dose d'azithromycine de 20 mg/kg/jour est plus élevée que ce qui est recommandé en Belgique.

Une étude était ouverte et aucune n'était analysée en "intention to treat".

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par azithromycine (20 mg/kg/jour pendant 3 jours) versus un traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- **diminue** de façon statistiquement significative l'échec thérapeutique clinique précoce. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux d'échecs cliniques tardifs. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables. (*GRADE C*)

1.1.2.2.3. Clarithromycine (à différentes doses) de courte durée (5 jours) versus pénicilline de durée standard (10 jours)

<b>Clarithromycin (different doses) short duration (5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------



Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée.

Cette sous-analyse examine les effets de la clarithromycine pendant 5 jours versus un traitement standard par pénicilline pendant 10 jours.

Dans une des études, la dose de clarithromycine était de 30 mg/kg/jour, alors que dans les deux autres la dose était de 15 mg/kg/jour. Les études incluaient des enfants âgés de 6 mois à 17 ans.

Aucune des études n'était effectuée en aveugle, et aucune n'a été analysée en "intention de traiter".

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par clarithromycine pendant 5 jours versus un traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'échec thérapeutique clinique précoce ou de la récurrence clinique tardive. (GRADE B)
- **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables. (GRADE C)

1.1.2.2.4. Céfuroxime 20 - 40 mg/kg/jour courte durée (4 - 5 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours)

<b>Cefuroxime 20 - 40 mg/kg/d short duration (4 - 5 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une antibiothérapie par pénicilline orale de durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée.

Cette sous-analyse examine les effets de la céfuroxime pendant 4 à 5 jours versus traitement standard par pénicilline de 10 jours.

Dans une des études, la dose de céfuroxime était de 20 mg/kg/jour, alors que dans l'autre la dose était 40 mg/kg/jour. Les études incluaient des enfants âgés de 1 à 17 ans.

Aucune des études n'était effectuée en aveugle, et aucune n'a été analysée en "intention de traiter".

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par céfuroxime pendant 4-5 jours versus traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- **diminue** de façon statistiquement significative l'échec thérapeutique clinique précoce. (GRADE B)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de la récurrence clinique tardive. (GRADE C)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative des effets indésirables. (GRADE B)

1.1.2.2.5. Erythromycine 40 mg/kg (5 jours) versus pénicilline V durée standard (10 jours)

<b>Erythromycin 40 mg/kg (5 days) vs penicillin V standard duration (10 days)</b>
---

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée. Dans une étude, un traitement par érythromycine pendant 5 jours était comparé à un traitement par pénicilline pendant 10 jours.

Cette étude incluait des enfants âgés de 1 à 17 ans.



Comme il n'y a qu'une seule étude, présentant des failles méthodologiques (l'étude n'était pas effectuée en aveugle) pour cette comparaison, la confiance du groupe bibliographique dans les mesures de résultats est limitée.

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par érythromycine pendant 5 jours versus traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de la récurrence clinique tardive. (*GRADE B*)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'échec thérapeutique clinique précoce ou des effets indésirables. (*GRADE C*)

1.1.2.2.6. Amoxicilline 50 mg/kg/jour courte durée (6 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours)

<b>Amoxicillin 50 mg/kg/d short duration (6 days) vs penicillin standard duration (10 days) in GABHS</b>
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée. Dans une étude, un traitement par amoxicilline pendant 6 jours était comparé à un traitement par pénicilline pendant 10 jours.

Cette étude incluait des enfants âgés de 3 à 15 ans.

Comme il n'y a qu'une seule étude, présentant des failles méthodologiques (l'étude n'était pas effectuée en aveugle, pas d'analyse en intention de traiter, données manquantes pour les critères de jugement) pour cette comparaison, notre confiance dans les mesures de résultats est limitée.

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par amoxicilline pendant 6 jours versus traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour les effets indésirables. (*GRADE B*)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour l'échec thérapeutique clinique précoce ou pour la récurrence clinique tardive. (*GRADE C*)

1.1.2.2.7. Amoxicilline/acide clavulanique courte durée (5 jours) versus pénicilline durée standard (10 jours)

<b>Amoxicilline/clavulanate short duration (5 days) vs penicillin standard duration (10 days)</b>
---

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée.

Dans une étude, un traitement par amoxicilline/acide clavulanique pendant 6 jours était comparé à un traitement par pénicilline pendant 10 jours.

Cette étude incluait des enfants âgés de 1 à 17 ans.

Comme il n'y a qu'une seule étude, présentant de sérieuses failles méthodologiques (non effectuée en aveugle, secret de l'attribution et randomisation inadéquats) pour cette comparaison, la confiance du groupe bibliographique dans les mesures de résultats est limitée.

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement par amoxicilline/acide clavulanique pendant 5 jours versus traitement par pénicilline pendant 10 jours :



- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'échec thérapeutique clinique précoce ou de la récurrence clinique tardive. (*GRADE C*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables. (*GRADE B*)

1.1.2.2.2.8. Antibiotiques récents (de dernière génération) de courte durée versus pénicilline pendant 10 jours

<b>Short-term late-generation antibiotics vs 10 days penicillin in GABHS</b>
--

Bibliography: Cochrane Altamimi 2012
--------------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse Cochrane rassemble des RCTs comparant une antibiothérapie orale de courte durée (2 à 6 jours) avec une durée standard (10 jours) chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée.

Cette sous-analyse regroupe toutes les études comparant une thérapie de courte durée avec un antibiotique de dernière génération versus traitement standard par pénicilline de 10 jours, études qui rapportaient également la non-observance ou les taux de complications.

Etaient compris dans ces traitements de courte durée avec des antibiotiques récents les traitements avec : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, azithromycine, érythromycine, clarithromycine, ceftibuten, céfuroxime axétil et lorcabecef.

Chez des enfants avec une pharyngite à SBHGA confirmée, un traitement de courte durée par antibiotique de dernière génération, versus traitement par pénicilline pendant 10 jours :

- **diminue** de façon statistiquement significative la non-observance. (*GRADE B*)
- ne montre **pas** de différence statistiquement significative pour les complications. (*GRADE C*)

1.1.2.2.2.9. Amoxicilline/acide clavulanique 3 jours versus amoxicilline 10 jours chez des enfants avec pharyngolaryngite ou amygdalite à SBHGA confirmée

<b>Amoxicillin/clavulanate 96.4mg/kg/day in 2 divided doses for 3 days versus amoxicillin 30 mg/kg/day in 3 divided doses for 10 days in children with GABHS pharyngolaryngitis or tonsillitis</b>
--

Bibliography: Kuroki 2013(31)
-------------------------------

Dans cette RCT, 119 enfants japonais âgés de moins de 15 ans (âge moyen 5, 6) avec une pharyngolaryngite ou amygdalite à SBHGA modérée ont été randomisés pour recevoir soit un traitement de 3 jours d'amoxicilline et acide clavulanique (96,4 mg/kg/jour en 2 prises) soit un traitement de 10 jours d'amoxicilline (30 mg/kg/jour en 3 prises).

La dose d'amoxicilline du traitement de 10 jours est inférieure aux recommandations habituelles en Belgique. Le schéma posologique du traitement amoxicilline/acide clavulanique (2x/jour) n'est pas recommandé non plus en Belgique.

Cette étude était en ouvert et la méthodologie est mal rapportée.

Chez des enfants avec une pharyngolaryngite ou amygdalite à SBHGA confirmée, un traitement par amoxicilline/acide clavulanique pendant 3 jours versus traitement par amoxicilline pendant 10 jours :

- ne montre **pas** de différence statistiquement significative de l'efficacité clinique. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- **augmente** de façon statistiquement significative la diarrhée. (*GRADE C*)
- Il n'y a pas assez de données pour déterminer si un traitement par amoxicilline/acide clavulanique pendant 3 jours versus traitement par amoxicilline pendant 10 jours **entraîne une différence** statistiquement significative en termes d'effets indésirables urinaires. (*GRADE: insufficient data*)



- ne montre **pas** de différence statistiquement significative des autres effets indésirables. (GRADE C (VERY LOW))

### 1.1.2.2.3. Antibiotique A, traitement de courte durée, versus antibiotique A, traitement de longue durée

1.1.2.2.3.1. Traitement de courte durée (5 - 7 jours) versus longue durée (10 jours) du même antibiotique pour les tonsillopharyngites à SBHGA

<b>Shorter duration versus longer duration of the same antibiotic for GABHS tonsillopharyngitis</b>
---

Bibliography: SR Falagas 2008
-------------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse inclut des RCTs qui comparent des traitements de durées différentes avec le même antibiotique aux mêmes doses chez des patients de tous âges, avec une tonsillopharyngite à SBHGA. Un traitement de courte durée est défini comme durant moins de 7 jours, et un traitement de longue durée comme durant au moins 2 jours de plus qu'un traitement court.

Même si la synthèse méthodique inclut des études avec des patients de tous âges, la plupart des études sont effectuées chez des enfants et des adolescents. Seule une étude était effectuée exclusivement chez des adultes mais elle n'est pas incluse dans la méta-analyse.

Les antibiotiques employés sont différents entre les études et comprennent la pénicilline V, le céfaclor, la céfuroxime, la clindamycine, la cefpodoxime et le céfétamet. La cefpodoxime et le céfétamet ne sont pas disponibles en Belgique.

Les auteurs de la synthèse remarquent que l'évaluation du critère de jugement "succès clinique" peut avoir eu lieu plus tôt dans les traitements de courte durée par rapport à ceux de longue durée. Cela peut être un facteur de confusion possible en faveur des traitements de longue durée, donnant à ces patients plus de temps de guérir.

Aucun cas de rhumatisme articulaire aigu n'a été rapporté dans les études incluses dans cette méta-analyse.

Chez des enfants et des adultes avec une tonsillopharyngite à SBHGA, un traitement de courte durée par un antibiotique, versus traitement de longue durée par le même antibiotique :

- **diminue** de façon statistiquement significative la réussite clinique.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique. (GRADE C (pour la population pédiatrique))

- **diminue** de façon statistiquement significative l'éradication bactérienne.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique. (GRADE C (pour la population pédiatrique))

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour les effets indésirables.

Le groupe bibliographique n'a pas d'informations pour une population purement pédiatrique. (GRADE B (pour la population pédiatrique))

### 1.1.2.2.4. Antibiothérapie d'emblée versus prescription différée pour le mal de gorge aigu

<b>Delayed antibiotics versus immediate antibiotics for acute sore throat</b>
---

Bibliography: Spurling 2013
-----------------------------

Dans cette méta-analyse, le traitement du mal de gorge aigu avec un antibiotique différé a été comparé à une antibiothérapie d'emblée.



Dans une étude, seuls des enfants avec une culture positive pour le SBHGA étaient inclus ; dans une autre étude, des enfants avec une suspicion d'un SBHGA étaient inclus.

L'antibiotique employé dans les études était la pénicilline. Dans le groupe recevant un antibiotique d'emblée, celui-ci était donné pour 10 jours, tandis que le groupe avec une antibiothérapie différée recevait d'abord deux jours de placebo suivis de 8 jours de pénicilline.

Chez des enfants avec un mal de gorge aigu, un traitement différé avec de la pénicilline versus traitement d'emblée avec de la pénicilline :

- **augmente** de façon statistiquement significative la douleur au troisième jour, le malaise au troisième jour et la sévérité de la fièvre au troisième jour. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la sévérité de la douleur au troisième jour, de la sévérité du malaise ou de la fièvre le premier jour. (GRADE C)

1.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...)

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

1.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

1.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Seuls deux GPC mentionnent quand référer un patient, consulter un interniste ou examiner d'avantage : dans le cas d'une (suspicion de) comorbidité aggravante, dans les cas d'une suspicion de maladie grave ou d'une possible complication, dans le cas d'un patient gravement malade ou sévèrement atteint, et dans le cas d'amygdalites récurrentes (de 4 à 6 fois par an).

Le GPC NHG sore throat 2015 fournit une aide à la décision pour le médecin afin de discuter d'une ablation des amygdales avec les parents de l'enfant.

1.1.4.2. Que disent les études ?

Pas d'information.

1.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

1.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Seul SIGN sore throat 2010 mentionne l'antibiothérapie prophylactique pour le mal de gorge récurrent, et ce traitement n'est pas recommandé.



### 1.1.5.2. Que disent les études ?

<b>Antibiotics versus placebo for the prevention of recurrent sore throat</b>
---

Cochrane Ng 2015(34)
----------------------

Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs où des antibiotiques sont comparés à un placebo pour la prévention du mal de gorge récurrent chez les adultes et les enfants.

Les auteurs n'ont pas trouvé de RCT correspondant à leurs critères.

### 1.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, IDSA strep throat 2012, NHG sore throat 2015, NICE respiratory tract 2008, SIGN sore throat 2010)

Trois des cinq GPC informent sur les autres traitements du mal de gorge, en dehors des antibiotiques. Ces trois GPC mentionnent un soulagement de la douleur et l'usage d'un médicament analgésique / antipyrétique.

Le paracétamol et l'ibuprofène sont nommés comme choix possibles par IDSA strep throat 2012, alors que SIGN sore throat 2010 ne recommande pas l'ibuprofène systématiquement.

L'aspirine et les corticostéroïdes sont explicitement déconseillés par IDSA sore throat 2012 et l'échinacée est déconseillée par SIGN sore throat 2010.

## 1.2. Avis de l'expert ? (Dhooge et Van Hoecke 2016)

### 1.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature

Un GPC intéressant ne figurant pas dans la bibliographie actuelle est le suivant : « Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn » 2007 (GPC ZATT 2007) de la Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied.

Comme indiqué par le groupe bibliographique, nombre d'études reprises dans la recherche dans la littérature sont anciennes et datent d'une époque où le risque de complications était largement plus élevé. Par ailleurs, elles incluent souvent un mélange d'adultes et d'enfants sans analyse de sous-groupes disponible.

De plus, certains RCTs incluent des patients sur la base de symptômes cliniques, d'autres incluent des patients à SBHGA. En Belgique, la recherche d'un SBHGA ne fait pas partie des examens de routine.

La pharyngotonsillite infectieuse aiguë devrait constituer une terminologie plus claire pour ce chapitre.

#### Définitions :

Le mal de gorge est un symptôme de différentes pathologies potentielles. Dans ce chapitre, nous aborderons le mal de gorge dans le contexte de la forme infectieuse aiguë de la pharyngotonsillite. La distinction entre cette tonsillite et la pharyngite est toutefois peu claire, tant d'un point de vue clinique que dans la littérature. C'est pourquoi on parle souvent de « *pharyngotonsillite aiguë* » (NHG Standaard Keelpijn 2015). Les symptômes de la pharyngotonsillite aiguë incluent un ou plusieurs éléments de la liste suivante : fièvre, mal de gorge, difficulté de déglutition et ganglions cervicaux



douloureux avec obstruction possible des voies respiratoires, ce qui finit par entrainer une respiration buccale, des ronflements et/ou de l'apnée (GPC ZATT).

- **Tonsillite** : moins de 14 jours
- **Pharyngotonsillite aiguë récidivante** : définitions variables. La préférence va à celle impliquant 4 épisodes ou plus dans les 12 mois (NHG standard et GPC ZATT), étant donné qu'elle constitue une indication pour renvoyer vers la 2<sup>e</sup> ligne et pour envisager une tonsillectomie.
- **Abcès péri tonsillaire** : aggravation de la tonsillite menant à une infiltration et en fin de compte à la formation d'un abcès entre la capsule tonsillaire et la paroi pharyngée latérale

Les éléments suivants sont importants pour la pratique clinique, mais ne sont pas spécifiquement repris dans l'étude de la littérature actuelle : importance de la distinction entre la pharyngotonsillite bactérienne et virale, détection des infections SBHGA et valeur de la recherche microbiologique.

Dans la pratique, la routine ne fait cependant pas la distinction systématique entre la pharyngotonsillite bactérienne et non bactérienne. Dans moins de la moitié des cas, une (sur)infection bactérienne joue un rôle dans lequel le streptocoque bêta-hémolytique de groupe A (*Streptococcus pyogenes*) est l'agent bactérien le plus fréquent.

En outre, la nécessité d'identifier le SBHGA est actuellement moins pertinente étant donné que le risque de complications graves de rhumatisme aigu avec endocardite et de glomérulonéphrite est devenu très rare.

Il est essentiel de prendre en compte la pharyngotonsillite comme symptôme de la mononucléose infectieuse.

La culture de gorge est malgré tout recommandée en cas d'évolution/image atypique (ex. tonsillite nécrotique unilatérale) ou chez les patients immunodéprimés.

En cas de migrations importantes ou de statut vaccinal insuffisant, il convient aussi de toujours se méfier des « pathologies soi-disant disparues » (voir le récent cas fatal de diphtérie chez un enfant de 3 ans).

### 1.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

La littérature révèle que les antibiotiques n'ont qu'un impact limité sur la durée de la maladie et qu'en outre, les complications redoutées sont devenues si rares que la réduction de risque attribuable à l'usage d'antibiotiques est négligeable dans la pratique.

La prescription standard d'antibiotiques n'est donc pas recommandée dans la routine médicale, conformément aux GPC BAPCOC, NHG, SIGN et NICE.

#### **Les indications d'initiation d'un antibiotique à maintenir sont les suivantes :**

- Patient gravement malade souffrant d'un mal-être prononcé, de maux de gorge prononcés et présentant des difficultés de déglutition.
- Risque accru de complications, par exemple en raison d'une immunodéficience, de pathologies préexistantes des reins ou des valves cardiaques ou de malignité (à discuter, en fonction de la nature de la pathologie sous-jacente ; soit des antibiotiques en première ligne, soit référer).
- Amélioration insuffisante ou détérioration après 72 heures.



Décider si les antibiotiques doivent être prescrits en prévention d'une épidémie à SBHGA dans une communauté fermée (comme mentionné dans les GPC BAPCOC et SIGN) est discutable.

### 1.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

La pénicilline V est généralement toujours considérée comme le premier choix d'antibiotique en cas de pharyngotonsillite aiguë.

L'amoxicilline et l'amoxicilline/acide clavulanique sont également actives contre le *Streptococcus pyogenes*, mais pas plus que la pénicilline. Ils ne représentent donc pas un traitement de premier choix (Attention dans le contexte de la mononucléose infectieuse).

Pour le traitement de première ligne, nous suivons les recommandations antibiotiques et alternatives des GPC BAPCOC 2012 qui prend la pénicilline V comme premier choix et la première génération de céphalosporines comme alternative, aucune résistance n'étant rapportée pour le *S. Pyogenes* en cas d'allergie à la pénicilline non médiée par les IgE. Les macrolides (environ 5% des souches de *S. Pyogenes* sont résistantes en Belgique) sont l'alternative en cas d'allergie à la pénicilline médiée par les IgE.

Le sirop de pénicilline doit être préparé de manière magistrale, mais comme cela constitue un frein à la prescription (vérification, rédaction manuelle), les médecins choisissent plus souvent de se tourner vers des alternatives non magistrales, comme l'amoxicilline.

### 1.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Se conformer aux recommandations BAPCOC.

### 1.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Démarrer des antibiotiques en prévention d'une épidémie dans une communauté fermée : à discuter. Pour ce motif, aucun ajout ni aucune recommandation à cet égard.

### 1.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Dans ce domaine, nous pouvons généralement suivre les GPC NHG 2015 et ZATT 2007, avec des modifications issues de la pratique quotidienne.

### 1.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Chez les patients immunocompétents, les antibiotiques n'ont pas leur place dans la prévention des épisodes répétés de pharyngotonsillite. La prévention consiste en une tonsillectomie si le cas répond aux indications de tonsillectomie.



Dans la pratique clinique, on constate une indication plus rapidement posée pour une tonsillectomie pour les épisodes moins fréquents mais avec besoin d'antibiotiques à plusieurs reprises, pour un absentéisme important (absentéisme scolaire), pour une morbidité très grave (hospitalisation nécessaire, failure to thrive, pharyngotonsillite avec complications suppuratives ou non suppuratives).

### 1.3. Conclusion du jury

- Le mal de gorge est un symptôme de différentes pathologies potentielles. Dans ce chapitre, le mal de gorge a été abordé dans le contexte de la forme infectieuse aiguë de la pharyngotonsillite. La distinction entre ces deux entités (tonsillite et pharyngite) est toutefois peu claire, tant d'un point de vue clinique que dans la littérature. C'est pourquoi on parle souvent de « *pharyngotonsillite aiguë* » (NHG sore throat 2015). Les symptômes de la pharyngotonsillite aiguë incluent un ou plusieurs éléments de la liste suivante : fièvre, mal de gorge, difficulté à déglutir et ganglions cervicaux douloureux avec obstruction possible des voies respiratoires, ce qui finit par entraîner une respiration buccale, des ronflements et/ou de l'apnée. Par « aiguë », on entend « qui dure moins de 14 jours ».
- La pharyngotonsillite aiguë est une infection le plus souvent virale (85%). Si elle est bactérienne dans 15% des cas, cette infection se résout néanmoins sans antibiotiques dans la toute grande majorité des cas. Les complications suppuratives sont rares et les complications non suppuratives telles que la glomérulonéphrite post-streptococcique sont aujourd'hui très rares, le rhumatisme articulaire aigu ayant disparu de nos régions.
- Il faut administrer des antibiotiques à 5 enfants pour éviter à un enfant d'avoir encore mal à la gorge au troisième jour, à 15 enfants pour éviter à un d'entre eux des douleurs encore présentes au 7<sup>e</sup> jour et à 200 pour éviter la survenue d'une OMA comme complication de l'angine. (Spinks 2013) (*GRADE B - C*)
- L'abcès pharyngé est une complication rare dont la fréquence a été estimée à moins de 1/10.000 chez l'enfant de 0-4 ans et à moins de 6/10.000 pour ceux qui sont âgés de 5 à 15 ans. La fréquence de cette complication possible de la pharyngotonsillite est peu différente entre les enfants traités ou non par antibiotiques dans le mois qui a précédé l'abcès.
- Le jury insiste sur le fait que, étant donné les changements dans l'épidémiologie des infections à Streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A dans nos régions, l'administration d'antibiotiques en routine en cas d'angine n'est pas une stratégie efficace pour prévenir les complications éventuelles. (*GRADE B, forte recommandation*)
- Le jury est conscient des souhaits de certains médecins de première ligne de disposer d'outils diagnostiques cliniques (comme les critères de Centor par exemple) et ou biologiques (comme les tests de détection antigénique ou la culture). Si les scores cliniques sont peu sensibles et spécifiques, les tests biologiques sont eux utilisés dans plusieurs pays comme la France, les USA ou la Suisse. Cependant, le jury rappelle que le diagnostic étiologique n'est pas nécessaire pour la prise en charge et qu'il n'y a donc pas d'indication de faire un frottis de gorge pour décider éventuellement de traiter ou non par antibiotiques. Même si les tests rapides sont fiables pour détecter un Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, jusqu'à 30% d'enfants et d'adolescents en sont porteurs sains dans le pharynx, ce qui ne permet pas de déterminer si le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A retrouvé est bien l'agent responsable de l'infection. (*avis d'expert, forte recommandation*)



- La prise en charge de la douleur est essentielle : le paracétamol et l'ibuprofène sont des choix possibles pour lutter contre la douleur. Le jury rappelle l'importance de bien éduquer les parents sur les doses à administrer, sur le moment d'administration du médicament et de prendre la température avant l'administration. L'aspirine et les corticostéroïdes sont explicitement déconseillés. (*avis d'expert, forte recommandation*)

### 1.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Conformément aux GPC BAPCOC, NHG, SIGN et NICE, la prescription standard d'antibiotiques n'est pas recommandée en routine. En l'absence de co-morbidités, il n'y a pas lieu de traiter par antibiotiques. (*GRADE B, forte recommandation*)

Quand traiter par antibiotique?

- Patient gravement malade atteint de pharyngotonsillite diagnostiquée avec mal-être prononcé, maux de gorge prononcés, difficultés de déglutition, et fièvre élevée. Le jury insiste sur le fait que chez un enfant fébrile, il faut être raisonnablement sûr que la pharyngotonsillite est bien la (seule) cause de la fièvre avant d'administrer des antibiotiques qui pourraient masquer une autre infection.
- Risque accru de complications (ex. en cas d'immunodéficience).
- Amélioration insuffisante ou détérioration après 72 heures : le jury estime qu'il n'est pas nécessaire dans ce cas de donner de prescription différée mais bien de réévaluer l'état clinique, d'exclure la présence de complication ou d'autre infection si nécessaire et la nécessité de traitement. (*GRADE C, forte recommandation*)

### 1.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

- 1<sup>er</sup> choix: La pénicilline V est généralement toujours considérée comme le premier choix d'antibiotique en cas de pharyngotonsillite aiguë. (*GRADE B, forte recommandation*) Le spectre est étroit mais suffisant pour couvrir les Streptocoques bêta-hémolytique du groupe A qui sont toujours électivement sensibles à cet antibiotique. L'adhérence des prescripteurs à ce choix semble limitée par le fait que la préparation magistrale est plus difficile à prescrire qu'une préparation commerciale.
- 2<sup>e</sup> choix en cas de difficulté à prescrire le sirop de pénicilline:
  - amoxicilline : On rappelle qu'un rash peut survenir lors de l'administration d'amoxicilline en cas d'infection à EBV (Epstein-Barr Virus). Ce rash bénin n'est pas indicateur d'allergie à la pénicilline mais bien causé par l'EBV lui-même dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité de type 2. Son apparition lors du traitement antibiotique d'une angine doit faire rechercher une infection par EBV.
  - céphalosporine de première génération : céfadroxil, c'est aussi le choix en cas d'allergie non IgE-médiée à la pénicilline.
- En cas d'allergie IgE-médiée à la pénicilline: clarithromycine ou azithromycine. Dans tous les autres cas hors allergie IgE-médiée, les macrolides ne sont pas des alternatives acceptables car il



Il y a un taux non négligeable de résistance du Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A à ces antibiotiques et ceux-ci causent plus d'effets indésirables.

### 1.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

- Pénicilline 50.000 UI/kg/jour en 2 ou 3 fois.
- Amoxicilline 75 à 100 mg/kg/jour en 2 fois. La sensibilité des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A à la pénicilline (et à l'amoxicilline) est telle que même avec une fréquence d'administration réduite, le temps pendant laquelle la concentration de l'antibiotique est au-dessus de la concentration minimale inhibitrice du germe est suffisant pour assurer l'éradication bactérienne. On peut donc se contenter, dans cette indication précise, d'administrer l'amoxicilline en deux fois plutôt qu'en 3 ou 4 fois, comme on le ferait en cas de traitement d'une infection dont le germe probable est le pneumocoque.
- Céfadroxil 30 mg/kg/jour en 2 fois.
- En cas d'allergie IgE : clarithromycine 15 mg/kg/jour 2 fois par jour.

Une durée de traitement de 7 jours semble suffisante. Recommandation faible, il s'agit d'avis d'experts et de GPC sur avis d'experts ; les données issues de RCTs sur la question sont soit insuffisantes soit de très faible à faible niveau de preuve.

### 1.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?

- Âge : Les pharyngo-amygdalites à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et leurs complications sont beaucoup moins fréquentes chez les jeunes enfants et en particulier avant l'âge de 3 ans. En cas d'infection pharyngée fébrile à cet âge, si on pense que la sévérité du tableau clinique (en particulier l'altération de l'état général) justifie une antibiothérapie, il faut s'assurer de l'absence d'un autre foyer infectieux (infection urinaire par exemple).
- Un traitement antibiotique prophylactique des récurrences n'est pas indiqué.
- Contexte : crèche : la prophylaxie des contacts en cas de pharyngo-amygdalite chez un enfant qui fréquente la crèche n'est pas indiquée. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

### 1.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ?

- a. Évolution atypique, en cas d'amélioration particulièrement insuffisante ou de détérioration malgré un traitement par antibiotique
  - b. Obstruction (menaçante) des voies respiratoires supérieures
  - c. Patient gravement malade avec ingestion orale insuffisante
  - d. Risque accru de complications (comorbidité telle qu'une malignité par exemple) ou détérioration de la comorbidité sous-jacente
  - e. Abscessus suppuratif péri-tonsillaire, para- ou rétropharyngé, Syndrome de Lemierre ou complications non suppuratives (rhumatismes, glomérulonéphrites)
  - f. (Suspicion de) pharyngotonsillite comme manifestation d'une pathologie hématologique sous-jacente
  - g. Pharyngotonsillite récidivante et indication possible de tonsillectomie
- (*Avis d'expert*)



1.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ?

Non, une prophylaxie n'est jamais indiquée.



## 2. Usage rationnel des antibiotiques ambulatoires en cas d'Otite Moyenne Aiguë chez l'enfant

### 2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

#### 2.1.1.1.1. Définition

Deux GPC définissent l'otite moyenne aiguë comme une inflammation aiguë de l'oreille moyenne, mais classifient en plusieurs sous-types d'après la sévérité.

Les deux GPC mentionnés parlent d'otite moyenne récurrente dans le cas de 3 épisodes au cours des 6 derniers mois, ou quatre épisodes par année.

#### 2.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Tous les GPC définissent des cas dans lesquels l'antibiothérapie doit être démarrée d'emblée et des cas dans lesquels il faut différer ou ne pas prescrire d'antibiothérapie.

Le GPC BAPCOC 2012 et NICE respiratory tract 2008 mentionnent clairement et avec un haut degré de recommandation qu'un antibiotique d'emblée n'est pas recommandé pour l'otite moyenne aiguë sans complications. Une observation du patient continue ou une prescription différée sont des options. Les antibiotiques peuvent être considérés (avec une prescription différée par exemple) pour une otite moyenne aiguë unilatérale d'une durée de plus de 3 jours d'après deux guides de pratique.

Tous les guides de pratique sont d'accord que les antibiotiques peuvent être indiqués en cas de présence d'un ou de plusieurs facteurs aggravants. Ces facteurs peuvent être :

- L'âge (sous-division entre enfants <6 mois, enfants entre 6 et 24 mois, enfants >24 mois). On a tendance à recommander les antibiotiques pour les plus jeunes enfants.
- Être gravement malade (entre autres fièvre élevée et persistante, définie par deux GPC comme >39°C)
- Otite bilatérale
- Otorrhée et perforation tympanique
- Faire partie d'un groupe à haut risque

Les niveaux de preuve pour ces recommandations sont hauts à modérés.



## 2.1.1.2. Que disent les études ?

### 2.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo

#### Antibiotics versus placebo for acute otitis media

Bibliography: Cochrane Venekamp 2015

Dans cette méta-analyse de 12 études, un traitement par antibiotiques a été comparé à un traitement par placebo chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë.

Les antibiotiques employés sont la pénicilline pendant 7 jours (2 études), l'amoxicilline pendant 7 à 14 jours (6 études), l'amoxicilline + acide clavulanique pendant 7 à 10 jours (4 études) et l'ampicilline pendant 10 jours (1 étude).

Dans de nombreuses études employant l'amoxicilline, la dose administrée est plus basse que celle recommandée habituellement en Belgique (la dose était de 40 mg/kg/jour alors que la dose recommandée par la BPACOC est de 70-100 mg/kg/jour). Dans certaines études la dose était divisée en 2 prises par jour, alors que généralement un schéma posologique de 3 à 4 prises par jour est recommandé.

Il n'y avait que très peu de cas de complications graves (p.ex. mastoïdites, méningites) donc ce critère de jugement n'a pas été analysé.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement par antibiotiques versus placebo :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour la douleur après 24 heures. (*GRADE B*)
- **diminue** de façon statistiquement significative la douleur après 2 à 3 jours, la douleur après 4 à 7 jours, la douleur après 10 à 12 jours et les perforations de la membrane tympanique. (*GRADE B*)
- **diminue** de façon statistiquement significative l'otite controlatérale. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des rechutes tardives d'otite moyenne. (*GRADE C*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les vomissements, diarrhées et éruptions cutanées. (*GRADE B*)

### 2.1.1.2.2. Antibiotique d'emblée versus temporisation

#### Immediate antibiotics versus expectant observation

Bibliography: Cochrane Venekamp 2015

Dans cette méta-analyse l'antibiothérapie d'emblée était comparée avec une temporisation chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë.

Dans deux études une prescription d'emblée était comparée à une prescription différée avec comme instructions d'attendre 48 à 72 heures avant d'exécuter l'ordonnance (si la santé de l'enfant ne s'améliorait pas bien entendu). Dans d'autres études une antibiothérapie d'emblée a été comparée à une temporisation.

Entre 18 à 38% des participants dans le groupe avec temporisation ont exécuté leur ordonnance ou consulté à nouveau le médecin (suivant les options prévues par le protocole de l'étude).

L'amoxicilline était utilisée dans deux études et la phénoxyméthylpénicilline dans une étude, dans une dernière étude, l'antibiotique était laissé au choix du médecin.



Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, une antibiothérapie d'emblée versus temporisation :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la douleur aux jours 3 à 7. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la douleur aux jours 11 à 14. (GRADE A)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'OMA. (GRADE B)
- **augmente** de façon statistiquement significative les vomissements, nausées et éruptions cutanées. (GRADE B)

Il n'y a pas assez de données pour déterminer si une antibiothérapie d'emblée versus temporisation montre une différence statistiquement significative des perforations tympaniques chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë. (GRADE: *Insufficient data*)

## 2.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

### 2.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Tous les guides de pratique sauf NICE respiratory tract 2008 recommandent des antibiotiques spécifiques.

Quatre GPC recommandent l'amoxicilline comme premier choix (en général avec un haut degré de recommandation mais un niveau de preuve modéré à bas). Tous mentionnent également de passer à l'amoxicilline + acide clavulanique si le patient ne montre pas d'amélioration endéans les trois jours, à l'exception de NHG AOM 2014 qui recommande de passer à un autre traitement après 48 heures sans amélioration. Seul un guide de pratique mentionne un dosage spécifique.

En cas d'allergie ou de facteurs aggravants (comme une conjonctivite purulente) différents choix d'antibiotiques alternatifs sont mentionnés. Deux GPC mentionnent l'azithromycine.

En cas d'échec de traitement, le GPC UoM AOM 2013 mentionne une céphalosporine du troisième groupe (la ceftriaxone) comme premier choix, avec des réserves vu les problèmes de résistance.

### 2.1.2.2. Que disent les études ?

#### 2.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B

##### 2.1.2.2.1.1. Ampicilline ou amoxicilline (7-10 jours) versus ceftriaxone (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë

<b>Amoxicillin vs ceftriaxone for acute otitis media</b>
--

Bibliography: Shekelle 2010
-----------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse compare l'amoxicilline ( $\pm$  40 mg/kg/jour pendant 7 à 10 jours) avec une dose IM unique de ceftriaxone (50 mg/kg pendant 1 jour) chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë. 4 RCTs ont été trouvées, avec un total de 571 enfants inclus.

La dose d'amoxicilline dans ces études était inférieure aux doses recommandées habituellement en Belgique (75-100 mg/kg/jour).



Un traitement par amoxicilline pendant 7 à 10 jours versus ceftriaxone pendant 1 jour ne montre **pas de différence** statistiquement significative du succès thérapeutique chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë. (*GRADE C*)

Les effets indésirables n'étaient que très peu rapportés. Il n'est pas possible de formuler une conclusion pour ce critère de jugement. (*GRADE: Not estimable*)

Nous ne pouvons pas évaluer le profil bénéfices/risques pour l'amoxicilline comparée à la ceftriaxone pour l'otite moyenne aiguë chez les enfants en raison du manque de données sur les effets indésirables.

2.1.2.2.1.2. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus ceftriaxone (dose unique) pour l'otite moyenne aiguë

<b>Amoxicillin – clavulanate for 10 days vs ceftriaxone single dose for acute otitis media</b>
--

Bibliography: Shekelle 2010
-----------------------------

Cette synthèse méthodique et méta-analyse compare l'amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours avec une dose IM unique de ceftriaxone (50 mg/kg) chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë. 5 RCTs ont été trouvées, avec un total de 1590 enfants inclus.

Les doses d'amoxicilline + acide clavulanique différaient considérablement entre les études. Dans une étude la dose unique de ceftriaxone était suivie par une seconde dose après 48 heures en cas de réponse insuffisante au traitement.

Les informations sur les effets indésirables proviennent d'une étude seulement.

Chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement par amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours versus ceftriaxone pendant 1 jour :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du succès thérapeutique. (*GRADE B*)
- montre de façon statistiquement significative **un taux plus élevé** d'effets indésirables généraux. (*GRADE C*)
- montre de façon statistiquement significative **un taux plus élevé** de diarrhée. (*GRADE C*)

2.1.2.2.1.3. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus azithromycine (3-5 jours) pour l'otite moyenne aiguë

<b>Amoxicillin – clavulanate (10 days) vs azithromycine (3-5 days) for acute otitis media</b>
---

Bibliography: Shekelle 2010
-----------------------------

Cette synthèse méthodique + méta-analyse compare l'amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours à l'azithromycine pendant 3 à 5 jours chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë. 9 RCTs ont été trouvées, avec un total de 2.057 enfants inclus.

Il y avait des différences entre les doses d'antibiotiques employées dans les différentes études, mais dans la plupart la dose d'amoxicilline + acide clavulanique était de  $\pm 45$  mg/kg/jour en 2 ou 3 prises et la dose d'azithromycine était de 10 mg/kg/jour en 1 prise.

La plupart des études étaient ouvertes.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement par amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours versus azithromycine pendant 3 à 5 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du succès thérapeutique. (*GRADE B*)

Il n'y avait pas d'informations disponibles sur les taux de récurrences.



- montre de façon statistiquement significative **un taux plus élevé** d'effets indésirables généraux et d'effets indésirables gastro-intestinaux. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des vomissements. (*GRADE C*)

## 2.1.2.2.2. Durée du traitement antibiotique

- 2.1.2.2.2.1. Antibiothérapie de courte durée (> 48 heures et <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (> 7 jours) du même ou d'un autre antibiotique

<b>Short course antibiotic &gt; 48 hours (and &lt;7 days) versus &gt; 7 days for acute otitis media</b>
---

Bibliography: Cochrane Kozyrskyj 2010
---------------------------------------

Dans cette méta-analyse une antibiothérapie de courte durée (plus de 48 heures mais moins de 7 jours) était comparée à une antibiothérapie plus longue (7 jours ou plus) avec le même, ou un autre antibiotique chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë.

Le suivi dans ces études allait de 10 jours à 3 mois après le traitement.

Les antibiotiques employés pour les traitements de courte durée étaient: l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, la céfuroxime, le céfaclor, le cefdinir, la cefpodoxime et le cefprozil. Dans toutes les études sauf une, la durée du traitement était de 5 jours.

Le céfaclor, le cefdinir, la céfixime, la cefpodoxime et le cefprozil ne sont pas disponibles en Belgique.

Les antibiotiques utilisés dans les traitements de longue durée étaient l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, la céfuroxime, la pénicilline V, le céfaclor, la céfixime, la cefpodoxime et le cefprozil. La durée du traitement long était de 8 à 10 jours.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, une antibiothérapie de courte durée (>48 heures mais <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (>7 jours), avec un antibiotique identique ou différent :

- **augmente** de façon statistiquement significative les échecs thérapeutiques après 1 mois ou moins et les échecs après 8 à 19 jours. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des échecs thérapeutiques après 90 jours. (*GRADE B*)
- **n'augmente pas** de façon statistiquement significative les échecs thérapeutiques après 20 à 30 jours, après 3 mois ou moins, ou après 30 à 45 jours. (*GRADE C*)
- **diminue** de façon statistiquement significative les effets indésirables gastro-intestinaux. (*GRADE C*)

- 2.1.2.2.2.2. Antibiothérapie de courte durée (> 48 heures et <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (> 7 jours) du même antibiotique

<b>Short course antibiotic &gt; 48 hours (and &lt;7 days) versus &gt; 7 days with the same antibiotic for acute otitis media</b>
--

Bibliography: Cochrane Kozyrskyj 2010
---------------------------------------

Dans cette méta-analyse une antibiothérapie de courte durée (plus de 48 heures mais moins de 7 jours) était comparée à une antibiothérapie plus longue (7 jours ou plus) avec le même antibiotique chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë.

Le suivi dans ces études allait de 14 jours à 12 semaines après le traitement.

Les antibiotiques employés étaient: l'amoxicilline, l'amoxicilline + acide clavulanique, le céfaclor, la céfixime, la cefpodoxime, le cefprozil, la céfuroxime et la pénicilline V. Les traitements de courte durée étaient de 5 jours, ceux de longue durée 10 jours, pour toutes les études.



Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, une antibiothérapie de courte durée (>48 heures mais <7 jours) versus antibiothérapie de longue durée (>7 jours), avec le même antibiotique :

- **augmente** de façon statistiquement significative les échecs thérapeutiques après un mois ou moins. (GRADE B)
- **augmente** de façon statistiquement significative les échecs thérapeutiques après 8 à 19 jours. (GRADE A)
- **ne montre pas de différence** statistiquement significative des échecs thérapeutiques après 20 à 30 jours, après 90 jours, ou après 30 à 45 jours. (GRADE B)
- **ne montre pas de différence** statistiquement significative des échecs thérapeutiques après 3 mois ou moins. (GRADE A)

### 2.1.2.2.3. Dose A versus dose B

2.1.2.2.3.1. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin with or without clavulanate in acute otitis media</b>
--

Bibliography: Cochrane Thanaviratatanich 2013
---

Dans cette méta-analyse, le traitement de l'otite moyenne aiguë chez des enfants avec une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline (avec ou sans acide clavulanique) a été comparé à un traitement avec trois doses quotidiennes.

L'amoxicilline avec acide clavulanique est employée dans 3 études, l'amoxicilline seule dans 2 études.

Toutes les études incluses présentaient des limites méthodologiques : aucune étude ne mentionne le respect du secret de l'attribution et dans trois études la méthode de randomisation n'a pas été décrite. Dans certaines études, il y avait un risque de données manquantes ou de notification sélective des résultats pour les critères de jugement. Ceci limite la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement d'une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline (avec ou sans acide clavulanique) versus traitement de trois doses quotidiennes :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux de guérison clinique à la fin de la thérapie, pendant la thérapie et en post-traitement, ni de différence pour la diarrhée, les effets indésirables cutanés ou le taux d'observance. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'OMA après la fin de la thérapie. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables (généraux). (GRADE C (VERY LOW))

2.1.2.2.3.2. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline uniquement

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin in acute otitis media</b>
--

Bibliography: Cochrane Thanaviratatanich 2013
---

Dans cette méta-analyse, le traitement de l'otite moyenne aiguë chez des enfants avec une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline (seule) a été comparé à un traitement avec trois doses quotidiennes.

La dose d'amoxicilline était de 40-60 mg/kg/jour pendant 10 jours, ce qui est une dose inférieure à celle habituellement recommandée en Belgique (75-100 mg/kg/jour).



Les études incluses présentaient des limites méthodologiques : aucune étude ne mentionne le respect du secret de l'attribution et, dans une des études, la méthode de randomisation n'a pas été décrite. Il y avait aussi un risque de données manquantes pour les critères de jugements ou de notification sélective des résultats des critères de jugement. Ceci limite la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement d'une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline versus traitement de trois doses quotidiennes :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux de guérison clinique à la fin de la thérapie, et après la thérapie, ni du taux d'observance. (*GRADE C*)
- **augmente** de façon statistiquement significative le taux de guérison clinique pendant la thérapie. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'OMA après la fin de la thérapie, de la diarrhée ou des effets secondaires cutanés. (*GRADE C (VERY LOW)*)

2.1.2.2.3.3. Une ou deux doses quotidiennes versus trois doses quotidiennes d'amoxicilline + acide clavulanique

<b>One or two daily doses vs three daily doses amoxicillin/clavulanate in acute otitis media</b>
Bibliography: Cochrane Thanaviratatanich 2013

Dans cette méta-analyse, le traitement de l'otite moyenne aiguë chez des enfants avec une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline + acide clavulanique a été comparé à un traitement avec trois doses quotidiennes.

Les trois études dans cette méta-analyse incluent des enfants de 2 mois à 12 ans. La dose d'amoxicilline + acide clavulanique variait entre 40-70/6,4-15 mg/kg/jour et la durée du traitement allait de 7 à 10 jours.

Les études incluses présentaient des limites méthodologiques : aucune des études ne mentionne le respect du secret de l'attribution et dans deux études la méthode de randomisation n'a pas été décrite. Dans certaines études il y avait un risque de données manquantes pour les critères de jugement. Ceci limite la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Chez des enfants présentant une otite moyenne aiguë, un traitement d'une ou deux doses quotidiennes d'amoxicilline et acide clavulanique versus traitement avec trois doses quotidiennes :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux de guérison clinique à la fin de la thérapie, pendant la thérapie, après la thérapie, ni des taux de diarrhée, effets indésirables cutanés ou taux d'observance. (*GRADE B*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux de récurrence après fin de la thérapie. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables généraux. (*GRADE C (VERY LOW)*)

2.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...)

2.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Pas d'information.



## 2.1.3.2. Que disent les études ?

### 2.1.3.2.1. Traitement aigu de l'OMA persistante ou récidivante

2.1.3.2.1.1. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus lévofloxacine (10 jours) pour le traitement de l'OMA persistante ou récidivante

<b>Amoxicillin – clavulanate 10d vs levofloxacin 10 d for the treatment of recurrent or persistent AOM</b>
--

Bibliography: Shekelle 2010
-----------------------------

Cette synthèse méthodique a trouvé une RCT qui comparait un traitement par amoxicilline + acide clavulanique (90 mg/kg/jour d'amoxicilline en 2 prises quotidiennes) à un traitement par lévofloxacine (20 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes) pour le traitement de l'OMA récidivante ou persistante. Il y avait 1.650 enfants inclus.

Chez des enfants présentant une OMA récidivante ou persistante, un traitement par amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours versus lévofloxacine pendant 10 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du succès thérapeutique. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables généraux. (GRADE C)
- **augmente** de façon statistiquement significative le taux de diarrhées. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables musculo-squelettiques. (GRADE C)

2.1.3.2.1.2. Amoxicilline + acide clavulanique (10 jours) versus azithromycine (3 jours) pour le traitement de l'OMA persistante ou récidivante

<b>Amoxicillin-clavulanate (10d) vs azithromycin (3d) for the treatment of recurrent or persistent AOM</b>
--

Bibliography: Shekelle 2010
-----------------------------

Cette synthèse méthodique a trouvé une RCT qui comparait un traitement par amoxicilline + acide clavulanique (95 mg/kg/jour d'amoxicilline en 2 prises quotidiennes) pendant 10 jours à un traitement par azithromycine (20 mg/kg/jour en 1 prise quotidienne) pendant 3 jours pour l'OMA récidivante ou persistante. 296 enfants étaient inclus.

Chez des enfants présentant une OMA récidivante ou persistante, un traitement par amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours versus azithromycine pendant 3 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du succès thérapeutique. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables généraux. (GRADE C)
- **augmente** de façon statistiquement significative le taux de diarrhée. (GRADE C)

## 2.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

### 2.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Trois des cinq GPC mentionnent quand référer ou consulter un spécialiste (BAPCOC 2012, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008).

Ces GPC recommandent de référer vers un pédiatre ou un spécialiste ORL en cas d'échec de traitement ou dans le cas d'une complication (suspectée) comme une mastoïdite ou une méningite. Un GPC recommande aussi de référer dans le cas d'une otorrhée persistante, d'une perforation du tympan après 6 semaines ou dans le cas d'infections récurrentes.



Le GPC BAPCOC mentionne la possibilité d'hospitaliser dans le cas d'un enfant gravement malade avec allergie à la pénicilline IgE-médiée à cause de la résistance des pneumocoques aux macrolides et au co-trimoxazol.

#### 2.1.4.2. Que disent les études ?

Pas d'information.

#### 2.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

##### 2.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Pas d'information.

##### 2.1.5.2. Que disent les études ?

Dans la synthèse méthodique Shekelle 2010, l'antibiothérapie prophylactique à long terme (6 mois à 2 ans) était comparée à un placebo ou à l'absence de traitement chez des enfants avec des OMA récidivantes.

Les effets indésirables n'étaient pas évalués. La qualité de cette synthèse méthodique était faible.

A cause des problèmes de résistance antibiotique, l'antibiothérapie à long terme n'est pas considérée comme stratégie de choix par le Comité d'Organisation. Le groupe bibliographique ne rapporte donc pas cette synthèse en détail.

##### 2.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP AOM 2013, NHG AOM 2014, NICE respiratory tract 2008, UoM AOM 2013, BAPCOC 2012)

Tous les GPC qui informent sur les traitements autres que l'antibiothérapie mentionnent la nécessité de prévoir un traitement analgésique. Le GPC NHG AOM 2014 cite explicitement le paracétamol comme premier choix et déconseille la xylométazoline et les gouttes auriculaires à la lidocaïne.

## 2.2. Avis de l'expert (Dhooge et Van Hoecke 2016)

### 2.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature

#### 2.2.1.1. Définitions de l'otite moyenne aiguë (OMA)

Au moment d'établir des GPC ou des conseils relatifs au traitement de l'otite moyenne aiguë, il semblait avant tout nécessaire de déterminer une définition unique, complète et cliniquement utilisable de l'otite moyenne aiguë. À nos yeux, la définition la plus utile est celle des GPC AAP OMA 2013 qui définissent l'**otite moyenne aiguë** comme 'une infection avec épanchement au niveau de l'oreille interne et des signes et symptômes d'infection aiguë'. Cette dernière correspond à la définition de Charles Bluestone (Bluestone 2007), qui existe depuis longtemps et est universellement



connue. L'AAP OMA définit '**otite moyenne aiguë grave**' comme une otite moyenne aiguë avec des syndromes (douleur) modérés à graves et/ou de la fièvre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . Selon l'AAP OMA 2013, l'**otite moyenne aiguë récurrente** est décrite comme 3 ou plus épisodes différents bien documentés d'OMA sur une période de 6 mois, ou 4 ou plus sur 12 mois, avec au moins 1 épisode au cours des 6 derniers mois.

### 2.2.1.2. Population

La population étudiée concerne des enfants jusqu'à 15 ans sans immunodéficiences sous-jacentes et sans malformation anatomique sous-jacente prédisposante.

Strictement parlant, les nouveau-nés figurent donc également dans cette catégorie. Étant donné qu'il s'agit d'une population particulièrement à risque, pour laquelle il est impossible de suivre les recommandations standard en raison du jeune âge et des autres agents pathogènes potentiels, il nous a semblé conseillé d'exclure également ce groupe de population.

Par rapport aux malformations anatomiques sous-jacentes prédisposantes, on se réfère traditionnellement (en cas d'otite (aiguë)) aux enfants présentant des anomalies crâniocéphaliques avec dysfonctionnement associé de la trompe d'Eustache, en particulier les enfants atteints de fente palatine (cf. BAPCOC 2012). Bien qu'on constate chez ces enfants une incidence clairement accrue d'otite moyenne avec effusion – en l'absence de déficience/immaturation sous-jacente du système immunitaire –, l'augmentation de l'incidence des otites moyennes aiguës n'est que très limitée (Rynnel-Dagö 1992). Par ailleurs, aucune source ne montre qu'une otite moyenne aiguë serait plus agressive chez ces enfants en l'absence d'immunodéficiences supplémentaires. Cela soulève la question de savoir si nous devons envisager la présence d'une malformation crâniocéphalique ou d'une fente palatine comme un facteur de risque ou comme une indication incitant à démarrer immédiatement des antibiotiques en cas d'otite moyenne aiguë.

La fuite auriculaire de liquide cébrospinal, les malformations anatomiques auriculaires internes augmentant le risque de méningite et la présence d'un implant cochléaire constituent toutefois des facteurs de risque pour des complications intracrâniennes dans les cas d'OMA. Ces situations doivent donc être considérées comme exclues des recommandations standard relatives au traitement de l'OMA.

### 2.2.1.3. Autres questions potentiellement intéressantes

Les questions suivantes n'ont pas été évoquées spécifiquement, mais elles sont cependant pertinentes dans la pratique :

- Quels sont le rôle et la valeur de la recherche microbiologique dans l'adaptation/la réadaptation du traitement (antibiotique) de l'otite moyenne aiguë ?
- Quel est l'impact de l'introduction en routine de la vaccination antipneumococcique (vaccin conjugué) sur la bactériologie de l'otite moyenne aiguë et dans quelle mesure devrait-elle/pourrait-elle influencer nos choix antibiotiques ? Une étude israélienne récemment publiée révèle qu'on constate une réduction significative du nombre d'épisodes des otites à pneumocoques graves depuis la vaccination systématique avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ou 13-valent.
- Recommandations concernant l'usage des antibiotiques locaux en cas d'otite moyenne aiguë avec écoulement auriculaire (par perforation tympanique spontanée ou par diabolo)
  - Les antibiotiques locaux n'ont aucune valeur dans le traitement des inflammations de l'oreille moyenne dans les cas d'OMA avec écoulement auriculaire par perforation spontanée, mais ils jouent toutefois un rôle possible dans le traitement de l'otite externe secondaire.



- Les antibiotiques locaux interviennent toutefois dans le traitement des inflammations de l'oreille moyenne dans les cas d'OMA avec écoulement via un drain transtympanique diabolo (Vaile 2006, van Dongen 2014)
- En tenant compte des potentielles réactions allergiques et de l'ototoxicité, seules les quinolones peuvent être recommandées parmi les préparations locales belges disponibles. Ils ne possèdent pourtant pas le spectre optimal pour le traitement de l'OMA.

#### 2.2.1.4. Remarques sur l'étude de la littérature

- Les paramètres de résultats dans les synthèses systématiques et dans les études reprises qui comparent les effets des traitements (par antibiotiques) se limitent à la « douleur », à la « réussite du traitement » et la comparaison des effets indésirables qui se manifestent. D'autres paramètres potentiels intéressants pour évaluer l'efficacité d'un traitement ne sont pas pris en compte : fièvre, qualité du sommeil, satisfaction enfant/parents, et en particulier l'impact économique (frais directs et indirects liés au traitement, congé maladie, congé professionnel pour les parents, etc.).
- Les synthèses systématiques reprennent souvent d'anciennes études et les dosages prescrits pour l'amoxicilline sont par exemple plus bas que les doses actuellement conseillées : quel en est l'impact sur les résultats et sur leur interprétation ? Ces remarques ont déjà été suggérées par le groupe bibliographique.

#### 2.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Le conseil global est le suivant : nous sortons d'un arbre décisionnel strictement dichotomique (« oui » ou « non ») pour évoluer vers une prise de décision concertée (médecin et parents) qui s'articule autour du bien-être de l'enfant. Par ailleurs, elle tient également compte de l'environnement de l'enfant, de la possibilité de suivi et de l'implication des parents. Les éventuels effets bénéfiques d'un traitement par antibiotiques doivent être mis en perspective par rapport aux risques potentiels d'effets indésirables pour l'individu et pour la communauté.

- Il est recommandé de démarrer immédiatement un traitement par antibiotique dans les cas suivants :
  - Enfants < 6 mois (AAP-OMA 2013, BAPCOC 2012, NHG OMA 2014)  
Remarque à ce sujet : bien que toutes les GPC et la pratique clinique indiquent l'âge de <6 mois comme un critère pour démarrer immédiatement les antibiotiques, il convient de noter que ce choix ne s'appuie sur aucune preuve. Dans la synthèse Cochrane systématique de Venekamp et al 2015, seule une étude analysée sur les 12 inclut des enfants <6 mois. Il s'agit en outre d'une étude ancienne ne comptant que peu de patients (Halsted 1968, n=89). D'un point de vue éthique, il est bien sûr logique d'exclure ces jeunes enfants, mais il convient donc de souligner que le choix d'administrer des antibiotiques à des enfants de plus de 6 mois est empirique et ne se fonde pas sur des preuves.
  - Facteurs de risque sous-jacents : immunodéficiência, implant cochléaire, troubles de l'oreille interne avec risque accru de méningite, fuite auriculaire de liquide cérébrospinal (voir la remarque plus haut sur les malformations cranofaciales).



- Face aux symptômes suivants, certains GPC recommandent de commencer immédiatement un traitement par antibiotique chez tous les enfants, d'autres uniquement dans le groupe des enfants âgés de 6 mois à 2 ans.
  - Symptôme de l'otite moyenne aiguë grave (voir définitions), température  $>39^{\circ}\text{C}$  au cours des dernières 24 heures, otalgie modérée à grave) (AAP-OMA 2013 pour tous les enfants, BAPCOC chez les enfants de 6 à 24 mois)
  - Bilatéralité (NICE 2008, NHG 2014 chez les enfants de  $<2$  ans)
  - Écoulement auriculaire (par perforation tympanique spontanée, mais PAS par diabololo), ce qui trahit un écoulement compliqué (NICE 2008 et NHG 2014 pour tous les enfants, BAPCOC 2012 en cas « d'écoulement persistant »)  
Cf. Venekamp et al Cochrane Database Syst Rev. 2015 : « La méta-analyse des données des patients individuels d'un sous-ensemble d'essais inclus a démontré que les antibiotiques apportent davantage de bénéfice pour les enfants de moins de 2 ans souffrant d'OMA bilatérale, ou à la fois d'une OMA et d'une otorrhée ».
- À nos yeux, le critère de « certitude du diagnostic » n'est pas un critère valable (il est également pris en compte dans le GPC AAP OMA 2013 pour déterminer s'il faut ou non commencer immédiatement un traitement par antibiotiques).

#### Conclusion :

- Antibiotiques immédiats :
  - $< 6$  mois ;
  - groupes à risque ;
  - entre 6 et 24 mois en cas de syndrome grave, d'OMA bilatérale ou d'écoulement ;
  - $> 2$  ans si syndrome grave depuis  $> 48$  heures.
- Décision conjointe (médecin et parents) avec attente vigilante et visite de suivi après 48-72 heures ou prescription différée pour le reste des enfants.

### 2.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Le *choix* et le *dosage* d'un antibiotique ne peuvent se baser sur les directives internationales ou sur les synthèses systématiques (Shekelle 2010, qui inclut également des études très anciennes), mais dépendent d'abord de l'épidémiologie bactérienne régionale actuelle de l'otite moyenne aiguë et de la résistance aux antibiotiques.

Sur la base des données disponibles à ce sujet, le premier choix est l'amoxicilline 75-100 mg/kg/jour en 3 doses. Ce choix repose sur le constat que le pneumocoque constitue toujours l'agent principal. Une haute *dose* d'amoxicilline est recommandée pour couvrir les pneumocoques à sensibilité intermédiaire (10%).

*Intensifier* le traitement en cas de réponse insuffisante après 48 à 72 heures pour passer à de l'amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour), avec réévaluation des effets 48 heures plus tard.

Facteurs qui influencent le choix de première ligne :

- Si un traitement a été administré à base d'une dose élevée d'amoxicilline au cours du mois précédent, on donne de l'amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour).
- Question ouverte à la discussion : dans les groupes à risque, opter pour l'amoxicilline ou tout de suite pour l'amoxicilline + acide clavulanique ?
- Si on soupçonne que l'H. influenzae est l'agent causal en raison de la présence de symptômes de conjonctivite ou d'une culture positive pour l'H influenzae, l'acide clavulanique (50 mg/kg/jour) constitue un meilleur premier choix.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, nous avons absolument besoin de chiffres récents concernant la bactériologie de l'otite moyenne aiguë depuis l'introduction des vaccins



pneumococciques conjugués. Il convient d'examiner la part actuelle de l'*Haemophilus influenzae*, mais aussi celle de l'*Haemophilus influenzae* producteur de bêta-lactamase (environ 20% actuellement). L'objectif est notamment de déterminer le possible rôle de l'acide clavulanique ou amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour) dans le traitement de première ligne de l'otite moyenne aiguë.

Alternative à l'amoxicilline en cas d'allergie à la pénicilline médiée par les IgE : la céfuroxime axétil 30-50 mg/kg/jour en 3 doses.

Remarque à ce sujet : il serait intéressant de comparer les résultats entre un traitement d'OMA à l'amoxicilline et à la céfuroxime axétil, en particulier compte tenu de l'action bénéfique bêta-lactamase de la céfuroxime.

Pour les allergies à la pénicilline médiées par les IgE, le GPC BAPCOC 2012 recommandent le co-trimoxazole (25% des pneumocoques y sont résistants) ou les macrolides (20% des pneumocoques y sont résistants). Ce sont de bonnes alternatives, notamment compte tenu de la résistance élevée des pneumocoques. La synthèse systématique de Shekelle et al 2010 révèle qu'une simple dose de ceftriaxone IM (50 mg/kg pendant 1 jour) versus amoxicilline 40 mg/kg/jour montrait le même résultat en matière de « réussite de traitement ». Suite à cette constatation, nous nous demandons si une simple dose d'IM ceftriaxone ne constitue pas une meilleure alternative. Cette solution doit cependant être évaluée en fonction de la bactériologie locale de l'OMA, son spectre et sa résistance par rapport au ceftriaxone.

## 2.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

- *La fréquence d'administration d'une dose d'un antibiotique dépend en premier lieu de la pharmacocinétique, de la CIM (concentration minimale inhibitrice) et de la CMB (concentration minimale bactéricide) du produit, sans compter qu'il vaut mieux opter pour une formule nécessitant le moins possible d'administrations par jour en fonction de l'observance thérapeutique.*
- *Durée du traitement :*  
Argument pour un traitement de 7 jours ou plus : moins de rechutes dans le mois (Cochrane Kozyrskyj 2010).  
Certains recommandent un traitement de 10 jours chez les enfants < 2 ans, en cas de rhinosinusite associée ou d'angine à streptocoques (Le Saux 2016).

## 2.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Voir 2.2.2.

## 2.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

- Bébé de moins de 1 mois
- Enfant gravement malade avec allergie à la pénicilline médiée par les IgE (pour l'administration et le traitement IV étant donné qu'il n'existe aucune alternative perorale similaire)
- Traitement inadéquat après un premier traitement intensifié
- Suspicion de complications (mastoidite, méningite...)



- Écoulement persistant (> 6 semaines) après une thérapie avec antibiotique peroral et/ou gouttes locales (en cas d'écoulement par diabolo)
- Perforation tympanique persistante après 6 semaines
- OMA récurrente

### 2.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En l'absence d'immunodéficience sous-jacente, l'otite moyenne aiguë récidivante ne se prête pas à un traitement prophylactique prolongé avec antibiotiques peroraux en raison du risque d'effets indésirables et d'apparition d'une résistance.

Le traitement préventif contre l'otite moyenne aiguë récurrente consiste à poser un diabolo, et éventuellement à pratiquer une adénoïdectomie (Gisselsson-Solen 2015).

#### *Effets et risques liés à la pose d'un diabolo*

Réduction du nombre d'OMA et de leur gravité

Risques :           Narcose généralisée  
                          Écoulement (16%-26%)  
                          Perforation du tympan après expulsion du diabolo (dans 2% après la pose d'un diabolo ordinaire et 17% après un diabolo « permanent »).

#### *Effets et risques de l'adénoïdectomie*

28% et 35% moins d'épisodes d'OMA après la première et la deuxième année

Risques :           Narcose généralisée  
                          0,2% à 0,5% de survenue d'une hémorragie consécutive  
                          2% de survenue d'une insuffisance vélo-palatine transitoire

## 2.3. Conclusion du jury

Les OMA, même si ce sont souvent des infections bactériennes (dans 80 à 95% des cas), guérissent spontanément sans séquelles dans la majorité des cas, ce qui justifie de ne pas traiter systématiquement par antibiotiques.

Le NNT pour prévenir la douleur à 2-3 jours est estimé à 24 (Venekamp 2015, moderate quality of evidence). Il faut donc traiter 24 enfants par antibiotiques pour éviter des symptômes douloureux encore présents à 2-3 jours chez un enfant. Le jury rappelle qu'il existe des traitements spécifiques de la douleur et que les antibiotiques ne devraient pas être utilisés à cet effet. Dans tous les cas d'otite moyenne aiguë, il est indispensable de traiter correctement les symptômes douloureux en premier lieu. (*Guides de pratique clinique et expert*)

Le traitement de l'OMA doit résulter d'une prise de décision concertée (médecin et parents) qui s'articule autour du bien-être de l'enfant. Par ailleurs, elle tient également compte de l'environnement de l'enfant, de la possibilité de suivi et de l'implication des parents. Les éventuels effets bénéfiques d'un traitement par antibiotiques doivent être mis en perspective par rapport aux risques potentiels d'effets indésirables pour l'individu et pour la communauté.

Le NNT pour prévenir une complication telle qu'une mastoïdite est probablement très élevé, mais la rareté actuelle de ces complications rend quasi impossible la réalisation d'une RCT avec ce critère de jugement. L'usage restreint des antibiotiques ne semble avoir aucun impact sur le nombre de complications.



Il est aussi important de préciser que les antibiotiques ne peuvent être envisagés que lorsque le diagnostic d'OMA est posé, ce qui n'est pas toujours facile, en particulier chez les très jeunes enfants.

L'OMA peut être définie comme la présence d'une effusion dans l'oreille moyenne avec des signes d'infection aiguë. (cfr. BAPCOC et NICE et l'expert)

On parlera d'infection sévère en cas de douleur, fièvre élevée > 39°C avec altération de l'état général.

L'otite moyenne aiguë récurrente est décrite comme 3 ou plus épisodes différents bien documentés d'OMA sur une période de 6 mois, ou 4 ou plus sur 12 mois, avec au moins 1 épisode au cours des 6 derniers mois. (GPC AAP et expert)

### 2.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

- Chez les **enfants âgés de plus de 24 mois**, il n'y a pas lieu d'administrer des antibiotiques sauf dans certains cas particuliers (voir infra).
- Chez les **enfants âgés de 6 à 24 mois**, les antibiotiques peuvent être différés de 48 – 72 heures. Pour ce faire la prescription peut être donnée d'emblée aux parents avec instructions de l'utiliser en l'absence d'amélioration dans les 48 – 72 heures. Cette approche expectative « armée » avec prescription donnée d'emblée aux parents ou nouveau contact pour la rédiger après une réévaluation de l'enfant permet d'éviter la délivrance d'antibiotique dans 62 à 82% des cas (Venekamp 2015). L'acceptation des parents est bonne et il n'y a pas d'augmentation de la durée des symptômes douloureux ni des récurrences d'OMA. Cette politique entraîne en outre une diminution des effets indésirables (vomissements, diarrhée ou éruption cutanée).
- Des antibiotiques seront administrés d'emblée chez les **enfants âgés de moins de 6 mois** lorsqu'un diagnostic d'OMA est posé.
- Des antibiotiques sont indiqués d'emblée en cas de présence d'un ou de plusieurs facteurs aggravants (*Guides de pratique clinique et expert*). Ces facteurs sont :
  - infection sévère (fièvre élevée et persistante >39°C et altération de l'état général)
  - otite bilatérale
  - otorrhée
  - enfant faisant partie d'un groupe à haut risque : immunodéficience, fuite de liquide céphalorachidien.

Les niveaux de preuve pour ces recommandations sont élevés à modérés.

### 2.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

L'antibiotique de premier choix en Belgique reste l'amoxicilline qui couvre le *S. pneumoniae*, le *Streptocoque bêta-hémolytique* du groupe A et une majorité d'*H. influenzae*.

En cas d'absence d'amélioration après deux à trois jours, l'amoxicilline + clavulanate ou la céfuroxime axetil sont des alternatives qui permettent de couvrir les *Haemophilus influenzae*



résistants à l'ampicilline et les *Moraxella catarrhalis* qui sont majoritairement résistants à l'ampicilline.

En cas d'allergie non-IgE-médiée, une céphalosporine peut être utilisée et on préférera la céfuroxime axétil. Si l'allergie est IgE-médiée, on choisira le triméthoprime + sulfaméthoxazole. En cas d'absence de réponse au triméthoprime + sulfaméthoxazole, la lévofloxacine est une alternative efficace et recommandée par l'IDSA (efficacité démontrée dans l'OMA récurrente), mais les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ont peu été étudiés en pédiatrie et la documentation concernant leur sécurité (en particulier les atteintes articulaires réversibles) n'est pas de qualité satisfaisante pour recommander leur utilisation. Des gouttes de fluoroquinolones seront néanmoins utilisées en premier choix en cas d'otite sur drains.

### 2.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

#### **Amoxicilline 75-100 mg/kg/jour en 3 doses**

La dose élevée est recommandée par la BAPCOC pour couvrir les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

#### **Céfuroxime axétil 30-50 mg/kg en 3 doses**

#### **Acide clavulanique 50/37,5 mg/kg en 3 doses**

Il est en pratique compliqué de demander d'ajouter de l'amoxicilline pour atteindre la dose de 75 à 100 mg/kg d'amoxicilline sans augmenter la dose de clavulanate. En outre, le contexte épidémiologique actuel, de même que l'absence d'études montrant la supériorité clinique de la dose plus importante d'amoxicilline ne nous paraissent pas justifier de recommander une double prescription d'amoxicilline + acide clavulanique et d'amoxicilline.

#### **Triméthoprime 8 mg/kg/jour et sulfaméthoxazole 40 mg/kg/jour en 3 prises (BAPCOC)**

#### **Lévofloxacine 10 mg par kg en 2 prises (Shekelle 2010)**

Il semble plus judicieux de traiter au moins 7 jours pour éviter les rechutes endéans le mois (Cochrane Kozyrskyj 2010) excepté chez les patients immunocompromis qui nécessitent un traitement plus long. (*GRADE A - B, faible recommandation*)

### 2.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?

#### **Age**

Les enfants de moins de 1 mois chez qui on suspecte une infection en raison de la présence de signes de maladie généraux (fièvre, somnolence ou manque d'attention) doivent immédiatement être orientés depuis les soins ambulatoires vers la deuxième ligne de soins afin d'être soumis à des examens diagnostiques plus approfondis et à un traitement.

Les approches dans les différents groupes d'âge sont abordées plus haut.

### 2.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ?

- Nouveau-né de moins de 1 mois
- Fuite de liquide céphalorachidien
- Traitement inadéquat après un premier traitement intensifié
- Suspicion de complications (mastoïdite, méningite...)



- Écoulement persistant (> 6 semaines) après une thérapie avec antibiotique peroral et/ou gouttes locales (en cas d'écoulement par diabolo)
- Perforation tympanique persistante après 6 semaines
- OMA récurrente (3 ou plus épisodes individuels bien documentés d'OMA sur une période de 6 mois, ou 4 ou plus sur 12 mois, avec au moins 1 épisode au cours des 6 derniers mois).

*(Avis d'expert)*

### 2.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ?

L'otite moyenne aiguë récidivante ne se prête pas à un traitement prophylactique prolongé avec antibiotiques peroraux en raison du risque d'effets indésirables et du risque d'apparition d'une résistance.



## 3. Usage rationnel des antibiotiques en cas de rhinosinusite chez l'enfant en ambulatoire

### 3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

#### 3.1.1.1.1. Définition

Seuls deux GPC (sur 4) définissent le terme "rhinosinusite", IDSA Sinusitis 2012 parle d'une inflammation des voies nasales et paranasales, le NHG sinusitis parle de rhinorrhée ou de nez bouché plus un autre symptôme au niveau du visage ou des sinus, comme une douleur faciale ou une sensation de pression.

#### **AAP Sinusitis 2013**

Les praticiens devraient se baser sur un diagnostic présumé de sinusite bactérienne aiguë quand un enfant souffrant d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) aiguë présente les symptômes suivants :

- Pathologie persistante, à savoir : décharge nasale (quel que soit le type) ou toux diurne ou les deux pendant plus de 10 jours sans amélioration ;
- Aggravation de l'état, à savoir : aggravation ou apparition d'une décharge nasale, d'une toux diurne ou de fièvre après une amélioration initiale ;
- Symptomatologie sévère, à savoir : fièvre (température  $\geq 39^{\circ}\text{C}/102.2^{\circ}\text{F}$ ) et décharge nasale purulente simultanées pendant au moins 3 jours consécutifs.

(Evidence Quality: B; Recommendation)

#### 3.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Les GPC donnent tous un message différent.

- D'après le GPC AAP Sinusitis 2013, les antibiotiques sont indiqués pour des sinusites bactériennes sévères ou en cas d'aggravation de la sinusite.
- D'après le GPC BAPCOC 2012, les antibiotiques ne sont pas indiqués sauf en cas de sinusite sévère.
- D'après le GPC IDSA sinusitis 2012, les antibiotiques sont indiqués dès que le diagnostic de sinusite bactérienne a été établi.
- D'après NHG sinusitis 2014, les antibiotiques ne sont indiqués que pour le groupe restreint de patients à haut risque ou gravement malades.



Note: BAPCOC 2012 et NHG sinusitis 2014 sont destinés à la première ligne, alors que AAP sinusitis 2013 et IDSA sinusitis 2012 sont destinés à une plus large audience, y compris les soins d'urgences ou de deuxième ligne.

### 3.1.1.2. Que disent les études ?

#### 3.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour la rhinosinusite aiguë

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment</b>
---

Bibliography: Cronin 2013
---------------------------

Cette méta-analyse rassemble 4 études qui ont comparé des antibiotiques avec un placebo et ont évalué l'amélioration des symptômes après 14 jours. Tous les patients étaient des enfants (de 1 à 18 ans).

Pour diagnostiquer la sinusite, les 4 études employaient un score de gravité clinique. Deux études utilisaient des outils diagnostiques supplémentaires : radiographies dans une étude et ultrasonographie dans l'autre.

Un traitement par antibiotiques, versus placebo, **augmente** de façon statistiquement significative l'amélioration des symptômes au 14<sup>e</sup> jour chez des enfants présentant une rhinosinusite aiguë. (GRADE B)

Une autre synthèse méthodique (Smith 2013) avec une stratégie de recherche différente mais avec la même question de recherche avait trouvé les mêmes 4 études mais n' pas sommé leurs résultats ; les auteurs de la seconde synthèse estimaient que l'hétérogénéité des études était trop élevée pour permettre de sommer.

### 3.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

#### 3.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

Les quatre GPC sont d'accord que le premier choix pour l'antibiothérapie est l'amoxicilline, avec ou sans acide clavulanique. En cas d'allergie, d'autres antibiotiques sont recommandés.

Le GPC BAPCOC 2012 recommande la céfuroxime pour les allergies non-IgE-médiées, et le cotrimoxazol pour les allergies IgE-médiées, même s'il souligne que ces options ne sont pas idéales à cause de fortes résistances des pneumocoques.

Le GPC NHG sinusitis recommande la doxycycline ou le cotrimoxazole en cas d'allergie à la pénicilline.

### 3.1.2.2. Que disent les études ?

#### 3.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la rhinosinusite aiguë

<b>Antibiotic A versus antibiotic B for acute rhinosinusitis</b>
--

Bibliography: Smith 2013
--------------------------



Cette synthèse méthodique réalisée par Smith a identifié 5 études dans lesquelles un antibiotique était comparé à un autre. Cependant, 4 des ces études comparaient des antibiotiques qui ne sont pas sur le marché en Belgique. La cinquième étude (Ficnar 1997) compare un traitement de courte durée avec un traitement de longue durée et est rapportée dans la section 3.1.2.2.2. sur la durée du traitement.

### 3.1.2.2.2. Traitement de différentes durées par le même antibiotique pour la rhinosinusite aiguë

3.1.2.2.2.1. Azithromycine 10 mg/kg par jour pendant 3 jours versus azithromycine 10 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour, puis 5 mg/kg les jours 2-5

<b>Azithromycin short course vs azithromycin long course</b>
--

Bibliography: Ficnar 1997
---------------------------

Cette RCT ouverte réalisée par Ficnar examine la différence entre une antibiothérapie par azithromycine de 3 jours (10 mg/kg/jour en 1 prise) et une de 5 jours (10 mg/kg/jour le premier jour et 5 mg/kg/jour jours 2-5). Il y avait 371 enfants inclus de 6 mois à 12 ans.

Un traitement de courte durée par azithromycine versus traitement de longue durée ne montre **pas de différence** statistiquement significative des guérisons cliniques chez les enfants présentant une rhinosinusite aiguë. (*GRADE C*)

### 3.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...)

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

### 3.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

3.1.4.1. **Que disent les guides de pratique clinique ?** (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

Trois GPC recommandent de référer immédiatement en cas de complications (par exemple visuelles, orbitales, méningées ou présence de symptômes cérébraux).

IDSA sinusitis 2012 recommande de référer à un médecin spécialiste dans le cas d'une rhinosinusite aiguë récurrente avec périodes sans symptômes.

3.1.4.2. **Que disent les études ?**

Pas d'information.

### 3.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



### 3.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP sinusitis 2013, BAPCOC 2012, IDSA sinusitis 2012, NHG sinusitis 2014)

Le GPC AAP Sinusitis 2013 affirme qu'il n'y a pas de preuves pour déterminer l'efficacité des corticoïdes intranasaux, des solutions nasales salines, des décongestionnants topiques ou oraux, des antihistaminiques ou de l'irrigation nasale.

IDSA Sinusitis 2012 recommande l'irrigation nasale avec une solution saline, mais ne donne pas de recommandation pour les enfants (recommandation faible, niveau de preuve bas à modéré). Les corticostéroïdes intra-nasaux sont recommandés comme traitement d'appoint chez les patients sous antibiothérapie (recommandation faible, niveau de preuve modéré). Les décongestionnants oraux ou topiques ne sont pas recommandés (recommandation forte, niveau de preuve bas à modéré).

Le GPC NHG Sinusitis 2014 affirme que les désagréments peuvent être atténués par l'emploi de solutions salines mais qu'elles n'accélèrent pas la guérison. Les inhalations de vapeurs ne sont pas recommandées chez les enfants à cause du risque lié à la présence d'eau chaude.

## 3.2. Avis de l'expert (Dhooge et Vanhoecke 2016)

### 3.2.1. Observations générales sur les questions et l'étude de la littérature

#### 3.2.1.1. Étude de la littérature

Un GPC étendu et important n'a pas été repris : European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS), Rhinology 2012 (Fokkens 2012).<sup>10</sup> Il fournit un aperçu très large de la littérature et des tendances actuelles relatives à la rhinosinusite, en plus de formuler des définitions pour la pratique et les recommandations diagnostiques et thérapeutiques sur la base des preuves disponibles. Un chapitre entier est en outre consacré à la rhinosinusite aiguë chez les enfants.

#### 3.2.1.2. Définition de la rhinosinusite aiguë (RSA)

La rhinosinusite aiguë chez les enfants est définie comme l'apparition soudaine de deux symptômes ou davantage (décharge nasale colorée, blocage/obstruction/congestion nasale, toux diurne et nocturne) pendant moins de 12 semaines avec validation des symptômes par téléphone ou en entretien.

Le rhume commun/RSA virale renvoie à la durée des symptômes pour moins de 10 jours.

La RSA post-virale fait référence à une augmentation des symptômes après 5 jours ou à des symptômes persistants après 10 jours.

Une rhinosinusite aiguë bactérienne (RSAB) est envisagée quand on constate au moins 3 des symptômes/signes suivants :

- Décharge colorée (avec prédominance unilatérale) et sécrétions purulentes dans les cavités nasales
- Douleur locale sévère (avec prédominance unilatérale)
- Fièvre (>38°C)
- Vitesse de sédimentation (VS)/protéine C réactive (CRP) élevé
- double épisode (détérioration après une phase initiale plus légère de la maladie)

<sup>10</sup> Remarque du jury : cette publication contient des informations pertinentes. Elle n'a cependant pas été reprise dans l'étude de la littérature, par définition, au vu du fait qu'elle concerne une note de point de vue..



Il s'agit d'un diagnostic clinique (établi sur la base de symptômes) pour lequel il n'existe aucun test objectif concluant.

### 3.2.1.3. Autres problématiques potentiellement intéressantes

Les questions suivantes n'ont pas été spécifiquement évoquées, mais elles sont potentiellement pertinentes dans la pratique :

- Quels sont le rôle et la valeur de la recherche microbiologique dans l'adaptation ou la conduite du traitement (antibiotique) pour la rhinosinusite aiguë ?
- Les antibiotiques locaux (intranasaux) ont-ils une place dans le traitement la rhinosinusite aiguë ? Nous n'avons trouvé aucune preuve à ce sujet et les antibiotiques locaux ne nous semblent donc pas recommandés pour le traitement de la rhinosinusite aiguë (RSA).
- Quels sont les examens diagnostiques recommandés pour la rhinosinusite aiguë ? Faut-il envisager une imagerie RX ou un CT scan ? D'après nous, l'imagerie n'est pas conseillée pour le diagnostic de la RSA sans complication (infantile). Pour chaque épisode d'infection des voies respiratoires supérieure, on peut s'attendre à une implication sinusale n'ayant aucune conséquence thérapeutique.

### 3.2.1.4. Population

Comme pour l'OMA, les groupes à risque doivent être définis selon la probabilité de suite clinique plus grave ou plus compliquée et selon la recommandation d'une approche plus agressive ou non. Nous préconisons de démarrer avec des antibiotiques d'utilisation courante chez les nouveau-nés, les patients avec fuite cérébrospinale nasale, les patients immunodéficients ou les individus atteints de pathologies sous-jacentes – comme l'asthme – qui peuvent s'exacerber en cas de RSA.

## 3.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Les antibiotiques ne sont que rarement recommandés pour le traitement de la rhinosinusite aiguë. Globalement, la littérature montre l'effet bénéfique des antibiotiques pour accélérer le contrôle des symptômes, mais étant donné le risque d'effets indésirables et d'induction de résistance, ainsi que l'hétérogénéité des syndromes – principalement viraux –, les antibiotiques doivent être réservés à un sous-groupe de patients présentant des syndromes graves ou un risque accru de complications. Les GPCs préconisent de commencer les antibiotiques en cas de symptômes graves (douleur, fièvre) progressifs, de pathologie en 2 phases, de problèmes prolongés (plus de 10 jours), etc. La grande majorité correspond aux critères de la RSAB (telle que définie par l'EPOS). Dans les groupes à risque, il convient de mesurer la gravité des symptômes et de la pathologie sous-jacente et d'initier un traitement par antibiotiques d'utilisation courante (voir plus haut).

## 3.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Pour ces questions, nous renvoyons aux réponses apportées pour l'otite moyenne aiguë. Puisque les agents bactériens les plus fréquents sont identiques pour l'OMA et la RSAB, nous recommandons les mêmes antibiotiques et la même durée de traitement, bien qu'il faille prendre en compte la résistance bactérienne et l'épidémiologie bactérienne locale par rapport aux choix d'antibiotiques et à leur dosage.



Pour la RSAB : Sur la base des données disponibles à ce sujet, le premier choix est l'amoxicilline 75-100 g/kg/jour en 3 doses, en supposant que le pneumocoque constitue toujours l'agent principal. Une haute dose d'amoxicilline est recommandée pour couvrir les pneumocoques à sensibilité intermédiaire (10%).

*Intensifier* le traitement en cas de réponse insuffisante après 48 à 72 heures pour passer à de l'amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour), avec réévaluation des effets 48 heures plus tard.

Facteurs qui influencent le choix de première ligne :

- Si un traitement a été administré à base d'une dose élevée d'amoxicilline au cours du mois écoulé, on donne de l'amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour).
- Question ouverte à la discussion : dans les groupes à risque, opter pour l'amoxicilline ou tout de suite pour l'amoxicilline + acide clavulanique ?
- Si on soupçonne que l'H. influenzae est l'agent en raison de la présence de symptômes de conjonctivite ou d'une culture positive pour l'H influenzae, l'acide clavulanique (50 mg/kg/jour) constitue un meilleur premier choix.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, nous avons absolument besoin de chiffres récents concernant la bactériologie de l'otite moyenne aiguë depuis l'introduction des vaccins pneumococques conjugués. Il convient d'examiner la part actuelle de l'Haemophilus influenzae, mais aussi celle de l'Haemophilus influenzae producteur de bêta-lactamase (environ 20% actuellement). L'objectif est notamment de déterminer le possible rôle de l'acide clavulanique ou amoxicilline + acide clavulanique (tous deux de 37,5-50 mg/kg/jour) dans le traitement de première ligne de l'otite moyenne aiguë.

Alternative pour l'amoxicilline en cas d'allergie à la pénicilline médiée par les IgE : la céfuroxime axétil 30-50 mg/kg/jour en 3 doses.

Remarque à ce sujet : il serait intéressant de comparer les résultats entre un traitement d'OMA à l'amoxicilline et à la céfuroxime axétil, en particulier compte tenu de l'action bénéfique bêta-lactamase de la céfuroxime.

Pour les allergies à la pénicilline médiées par les IgE, les recommandations BAPCOC 2012 recommandent le cotrimoxazole (25% des pneumocoques y sont résistants) ou les macrolides (20% des pneumocoques y sont résistants). Ce sont de bonnes alternatives, notamment compte tenu de la résistance élevée des pneumocoques. La synthèse systématique de Shekelle et al 2010 révèle qu'une simple dose de ceftriaxone IM (50 mg/kg pendant 1 jour) versus amoxicilline 40 mg/kg/jour montrait le même résultat en matière de « réussite de traitement ». Suite à cette constatation, nous nous demandons si une simple dose de ceftriaxone en IM ne constitue pas une meilleure alternative. Cette solution doit cependant être évaluée en fonction de l'épidémiologie bactérienne locale de l'OMA, de son spectre et sa résistance par rapport au ceftriaxone.

### 3.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Pour ces questions, nous renvoyons aux réponses apportées pour **l'otite moyenne aiguë**. Puisque les agents bactériens les plus fréquents sont identiques pour l'OMA et la RSAB, nous recommandons les mêmes antibiotiques et la même durée de traitement, bien qu'il faille prendre en compte la résistance bactérienne et l'épidémiologie bactérienne locale par rapport aux choix d'antibiotiques et à leur dosage.



### 3.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pour ces questions, nous renvoyons aux réponses apportées pour **l'otite moyenne aiguë**. Puisque les agents bactériens les plus fréquents sont identiques pour l'OMA et la RSAB, nous recommandons les mêmes antibiotiques et la même durée de traitement, bien qu'il faille prendre en compte la résistance bactérienne et de l'épidémiologie bactérienne locale par rapport aux choix d'antibiotiques et à leur dosage.

### 3.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

- En cas de signes de complication :
  - o Complications (péri)orbitales : cellulite préseptale, cellulite orbitale, abcès subpériostal, abcès orbital, thrombose du sinus caverneux
  - o Complications intracrâniennes : méningite, abcès épidual et subdural, abcès cérébral, encéphalite supérieure sagittale et thrombose du sinus caverneux.
  - o Complications osseuses : ostéomyélite, tumeur de Pott
- En cas d'épisodes récurrents de RSAB pour exclure les pathologies sous-jacentes : hypertrophie adénoïdienne, allergies, immunodéficiences congénitales et acquises, mucoviscidose, pathologie ciliaire, etc.
- En cas de problèmes nasaux unilatéraux persistants (obstruction nasale, rhinorrhée purulente) : il faut envisager la présence d'un corps étranger dans le nez, certainement chez les enfants.

### 3.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Chez les patients souffrant d'épisodes récurrents de RSA, il convient d'examiner les causes prédisposantes sous-jacentes, comme les anomalies anatomiques au niveau du nez ou des sinus (cellules de Haller, déviation septale, ...), polypes nasaux, hypertrophie adénoïdienne. Dans une étude comprenant 76 enfants avec RSA, Eyigör et Basak ont observé une déviation de la cloison nasale dans 21% des cas et une hypertrophie adénoïdienne bénigne avec blocage des choanes dans 33% des cas (Eyigor 2005).

Il n'existe pour l'instant aucun consensus concernant le rôle prédisposant des allergies. Un traitement antiallergique peut être utile en cas d'allergie sous-jacente prouvée.

## 3.3. Conclusion du jury

Le jury constate que les recommandations en matière de rhinosinusite ne reposent pas sur des preuves scientifiques bien établies. Le nombre d'études ayant évalué l'efficacité des antibiotiques dans la sinusite est très limité et les méta-analyses qui les rassemblent ne peuvent conclure de manière satisfaisante étant donné l'hétérogénéité des populations incluses et des résultats et les faibles nombres de patients inclus. Les auteurs des méta-analyses soulignent d'ailleurs la faiblesse de leurs conclusions (Cronin 2013 et Smith 2013) et précisent que leurs résultats bien que peu convaincants peuvent s'inscrire dans un cadre plus large de la sinusite chez l'adulte où un bénéfice léger de l'antibiothérapie peut être montré (Cronin 2013).

La rhinosinusite aiguë est définie comme une apparition brutale d'une rhinorrhée colorée avec congestion nasale et toux depuis moins de 12 semaines.



Il est important de préciser que sous le vocable rhinosinusite, on reprend un ensemble large qui comprend surtout le rhume banal et la sinusite post-virale qui constituent 95% des cas. La sinusite post-virale est définie par une augmentation des symptômes après 5 jours ou des symptômes persistants après 10 jours.

La sinusite bactérienne aiguë (5% des cas de rhinosinusite) se définit par la présence de fièvre, rhinorrhée purulente à prédominance unilatérale et douleur sévère à prédominance unilatérale, CRP ou VS élevée et évolution biphasique avec une dégradation clinique après une phase initiale de symptômes modérés. (EPOS 2012 (Fokkens 2012), avis d'expert)

Dans le rhume banal et la sinusite post-virale, l'agent étiologique est viral et dans les sinusites bactériennes aiguës, les bactéries retrouvées sont les mêmes que dans les otites moyennes aiguës : principalement *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *M. catarrhalis*.

### 3.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Des complications peuvent survenir suite à une sinusite bactérienne aiguë par voie hématogène ou par contiguïté (ethmoïdite, sinusite orbitaire...), mais ces complications sont rares et leur prévention par une antibiothérapie n'a pas été démontrée.

Comme il n'y a guère d'étude probante, les recommandations se baseront sur des guides de pratiques cliniques et des avis d'experts.

Le traitement antibiotique est rarement indiqué dans les rhinosinusites ; il sera réservé aux enfants avec des signes de sinusite bactérienne aiguë grave : température élevée, altération de l'état général, durée de plus de 10 jours à 15 jours sans amélioration continue ou facteurs de risques comme chez les patients avec une fuite nasale de liquide céphalorachidien ou chez les patients qui présentent une immunodéficience.

### 3.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

L'antibiotique de premier choix en Belgique reste l'amoxicilline qui couvre le *S. pneumoniae*, le *Streptocoque* bêta-hémolytique du groupe A et une majorité des *H. influenzae*.

En cas d'absence d'amélioration après deux à trois jours, l'amoxicilline + clavulanate ou la céfuroxime axétil sont des alternatives qui permettent de couvrir les *Haemophilus influenzae* résistants à l'ampicilline et les *Moraxella catarrhalis* qui sont majoritairement résistants à l'ampicilline.

En cas d'allergie non-IgE-médiée, une céphalosporine peut être utilisée et on préférera la céfuroxime axétil. Si l'allergie est IgE-médiée, on choisira le triméthoprime-sulfaméthoxazole. En cas d'absence de réponse au triméthoprime-sulfaméthoxazole, la lévofloxacine est une alternative efficace et recommandée par l'IDSA, mais les fluoroquinolones sont des antibiotiques qui ont peu été étudiés en pédiatrie et la documentation concernant leur sécurité (en particulier les atteintes articulaires réversibles) n'est pas de qualité satisfaisante pour recommander leur utilisation.



### 3.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

**Amoxicilline 75-100 mg/kg/jour en 3 doses.** La dose élevée est recommandée par la BAPCOC pour couvrir les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. Néanmoins il n'y a pas d'études comparant les doses standard 50 mg/kg et 75-100 mg/kg en termes d'efficacité clinique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

**Céfuroxime axétil 30-50 mg/kg en 3 doses.**

**Acide clavulanique 50/37,5 mg/kg en 3 doses.** Il est en pratique compliqué de demander d'ajouter de l'amoxicilline pour atteindre la dose de 75 à 100 mg/kg d'amoxicilline sans augmenter la dose de clavulanate. En outre, le contexte épidémiologique actuel, de même que l'absence d'études montrant la supériorité clinique de la dose plus importante d'amoxicilline ne nous paraissent pas justifier de recommander une double prescription d'amoxiclavulanate et d'amoxicilline.

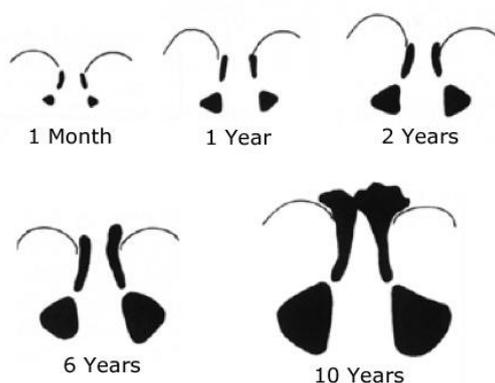
**Triméthoprim 8 mg/kg/jour et sulfaméthoxazole 40 mg/kg/jour en 3 prises** (BAPCOC)

**Lévofloxacine 10 mg par kg en 2 prises** (Shekelle 2010)

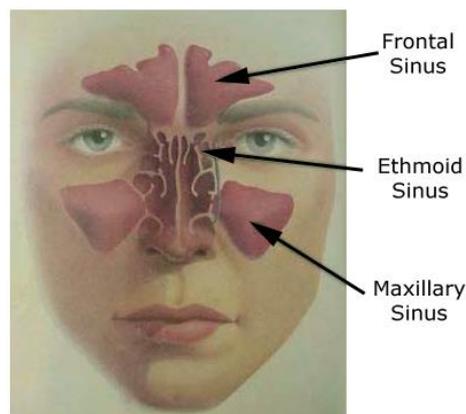
Durée : idem OMA. Il semble plus judicieux de traiter au moins 7 jours excepté chez les patients immunocompromis qui nécessitent un traitement plus long.

### 3.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence de récurrences, du contexte ?

Il faut rappeler que les sinus se développent progressivement pendant l'enfance, les sinus maxillaires étant très peu développés et les sinus sphénoïdaux non pneumatés jusqu'à l'âge de 6 ans et les sinus frontaux commençant à se développer vers l'âge de 8-10 ans. Les sinusites chez l'enfant de moins de 1 an sont rares et la difficulté du diagnostic à cet âge mérite sans doute que l'on réfère l'enfant à un spécialiste si ce diagnostic est posé.



Pediatric Sinus Anatomy



Adult Sinus Anatomy  
(Sphenoid Sinus not Shown)



### 3.3.5. Question E. Dans quel cas faut-il référer ?

- Complications péri-orbitaires
- Complications intracrâniennes (thrombose sinus caverneux...)
- Complications osseuses (Potts puffy...)
- Sinusites bactériennes aiguës récurrentes pour exclure une affection prédisposante sous-jacente : immunodéficience, mucoviscidose, maladie des cils immobiles...
- Chez le jeune enfant avec une rhinorrhée purulente unilatérale persistante, il faut évoquer le diagnostic de corps étranger et référer à l'ORL

### 3.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quel cas ?

Non, mais il y a lieu en cas d'infections récurrentes de rechercher une cause anatomique ou fonctionnelle.



## 4. Usage rationnel des antibiotiques en cas de laryngite, trachéite, bronchite et épiglottite chez l'enfant en ambulatoire

### 4.1. Faux-croup (laryngotrachéo(bronchite) aiguë)

#### 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

##### 4.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Pas de données.

##### 4.1.1.1.2. Que disent les études ?

###### 4.1.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour le croup infantile

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment for croup in children</b>
---

Bibliography: Johnson 2009
----------------------------

Cette synthèse méthodique a cherché d'autres synthèses, les RCTs et les études observationnelles chez des enfants avec un croup.

Aucune synthèse méthodique ou étude observationnelle de qualité suffisante (d'après les critères de Johnson 2009) n'a été trouvée évaluant les antibiotiques chez des enfants avec un croup léger, modéré ou grave.

4.1.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

4.1.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

4.1.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



#### 4.1.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

#### 4.1.2. Avis de l'expert (Raes 2016)

##### 4.1.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Pas d'antibiotiques.

##### 4.1.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Pas d'antibiotiques.

##### 4.1.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pas d'antibiotiques.

##### 4.1.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

L'hospitalisation est rarement nécessaire. Elle n'est recommandée qu'en cas d'inquiétude des parents.

##### 4.1.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Aucune donnée disponible pour la prévention du faux-croup.

#### 4.1.3. Conclusion du jury

##### 4.1.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Pas d'antibiotiques. (*GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation*)



#### 4.1.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Pas d'antibiotiques. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.1.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pas d'antibiotiques. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.1.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

L'hospitalisation est rarement nécessaire. Elle n'est recommandée qu'en cas d'inquiétude des parents.

Gérer l'anxiété des parents en première ligne. En cas de détresse respiratoire haute, il faut référer à l'hôpital (Westley clinical score (Westley 1978)).

(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.1.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Nous ne disposons pas de données concernant la prévention du faux-croup. Le jury ne peut donc pas répondre à cette question.

## 4.2. Trachéite aiguë

### 4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le groupe bibliographique n'a trouvé pour cette pathologie aucune SR ou RCT qui correspond aux critères d'inclusion.

### 4.2.2. Avis de l'expert (Raes 2016)

#### 4.2.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

##### 4.2.1.2.1. Épidémiologie

Depuis la vaccination généralisée contre l'*Haemophilus influenzae* de type b, la trachéite bactérienne est devenue la cause majeure d'obstruction aiguë et menaçante des voies respiratoires supérieures chez les enfants de plus de 2 ans, avec un écart de 4 semaines à 13 ans et un âge moyen de 4 ans (Hopkins 2006).



#### 4.2.1.2.2. Étiologie

Souvent, infection bactérienne secondaire (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus species*, anaérobies orales) après une infection virale (parainfluenza, adénovirus, grippe A et B) (Brook 1997).

#### 4.2.1.2.3. Evolution clinique

Les toux rauques et fortes avec respiration striduleuse chez un enfant ayant une fièvre élevée, un aspect toxique et une détresse respiratoire progressive.

#### 4.2.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Traitement : Cas d'urgence et envoi impératif à hôpital.

#### 4.2.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Non applicable.

#### 4.2.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Non applicable.

#### 4.2.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé.

#### 4.2.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Il n'existe aucune donnée disponible sur la prévention.

### 4.2.3. Conclusion du jury

#### 4.2.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

La trachéite bactérienne survient rarement.

Il s'agit d'une urgence médicale et il convient d'orienter le patient vers un hôpital pour le traiter. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation).



#### 4.2.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; il vaut mieux éviter un traitement ambulatoire. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.2.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; il vaut mieux éviter un traitement ambulatoire. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.2.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; il vaut mieux éviter un traitement ambulatoire. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.2.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; il vaut mieux éviter un traitement ambulatoire. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.2.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; il vaut mieux éviter un traitement ambulatoire. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)



## 4.3. Bronchite aiguë

### 4.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

4.3.1.1.1.1. Définition

Comme le problème est envisagé sous différents angles (toux, infection des voies respiratoires), aucun guide de pratique ne donne une véritable définition du terme « bronchite ».

4.3.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Les GPC BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 et NICE respiratory tract 2008 concluent que les antibiotiques ne sont pas indiqués et ne devraient pas être prescrits.

DM acute cough 2011 et NICE respiratory tract 2008 mentionnent que, dans certains cas, un antibiotique peut malgré tout être indiqué, comme dans le cas de patients immunodéficients ou gravement malades.

4.3.1.1.2. Que disent les études ?

4.3.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour la bronchite aiguë / la toux

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchitis / cough</b>
--

Bibliography: Smith 2014
--------------------------

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse effectuée par Smith (Smith 2014) rapporte une étude en ouvert chez des enfants (Little 2005) ou une antibiothérapie de 10 jours (amoxicilline 750 mg/jour en 3 prises quotidiennes ; 375 mg/jour si <10 ans ; érythromycine 1.000 mg/jour en 4 doses quotidiennes en cas d'allergie) était comparée à aucun traitement.

Chez les enfants présentant une toux aiguë, une antibiothérapie (par amoxicilline ou érythromycine) versus aucun traitement :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre moyen de jours avec toux. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre moyen de jours avec la sensation d'être malade. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre moyen de jours d'activités diminuées. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre de patients avec des effets indésirables. (GRADE B)



#### 4.3.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

##### 4.3.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

Seul le GPC DM acute cough 2008 mentionne l'amoxicilline comme premier choix quand un antibiotique est prescrit à un patient à haut risque.

##### 4.3.1.2.2. Que disent les études ?

###### 4.3.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la bronchite aiguë

La synthèse de Clinical Evidence par Wark (Wark 2015) a cherché les RCTs comparant des antibiotiques à un placebo ou à d'autres traitements. Une étude a été trouvée mais l'antibiotique employé dans la comparaison n'est pas sur le marché en Belgique.

###### 4.3.1.2.2.2. Antibiotique d'emblée versus prescription différée ou pas d'antibiotique pour la bronchite aiguë

Cette synthèse méthodique par Spurling et al. (Spurling 2013) n'a trouvé qu'une seule étude qui comparait un antibiotique donné d'emblée versus antibiotique différé pour des critères de jugement liés à la toux (Arroll 2002). Cependant, la population de cette étude comprenait des adultes et des enfants, sans analyse de sous-groupe. L'étude n'a pas trouvé de différence entre les deux façons de prescrire pour les critères de jugement fièvre, toux, douleur ou malaise.

#### 4.3.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

#### 4.3.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

##### 4.3.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

Deux des trois guides de pratique mentionnent quand référer un enfant à l'hôpital. Les critères sont, entre autres, une aggravation de la maladie, un environnement psychosocial au sein duquel des soins adéquats ne sont pas garantis, des conditions sous-jacentes, un patient très jeune, un apport en eau ou en nourriture insuffisant.

##### 4.3.1.4.2. Que disent les études ?

Pas de données.

#### 4.3.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



#### 4.3.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, DM acute cough 2011 en Nice respiratory tract 2008)

Le GPC DM acute cough 2012 note qu'il n'y a que très peu de preuves pour prescrire des bêta2-mimétiques en cas de toux aiguë et qu'il y a des effets indésirables importants (chez 1 à 2 sur 3 patients).

Il mentionne également que les médicaments contre la toux ne fonctionnent pas en règle générale, à l'exception du dextrométhorphan et de la guaifénésine, qui peuvent être prescrits dans le cas d'une toux nocturne dérangeante ; ceci s'applique cependant aux adultes.

#### 4.3.2. Avis de l'expert (Raes 2016)

##### 4.3.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Il n'existe aucun consensus clinique relatif à une définition opérationnelle de la « bronchite aiguë » chez l'enfant.

Les praticiens emploient souvent le terme « bronchite » lorsqu'un patient est trop malade pour un « rhume commun », mais sans l'être assez pour une pneumonie. L'apparition soudaine d'une toux sèche ou productive en est le symptôme dominant le plus courant et est souvent précédée de symptômes liés à une infection des voies respiratoires supérieures (Chang 2012). Dans les recherches cliniques, on rencontre majoritairement des ronchi ou des bruits de craquements ou de crépitements grossiers lors de l'auscultation des poumons. L'état général est bien souvent conservé et on constate rarement un effort respiratoire accru. En fonction de l'étiologie et de l'âge, d'autres symptômes peuvent survenir, notamment de la fièvre et un wheezing.

##### **Étiologie infectieuse (Walsh 2015)**

- L'origine est principalement virale, le plus souvent des virus de l'influenza, des adénovirus, des virus de la parainfluenza et du VRS (virus respiratoire syncytial), ainsi que du métagroupe humain. Cependant, les rhinovirus et les coronavirus peuvent également être présents alors qu'ils provoquent généralement un rhume commun.

- On peut suspecter un *Mycoplasma pneumoniae*, un *Bordetella pertussis* ou un *Chlamydia pneumoniae* sur la base de l'épidémiologie, de l'âge et des caractéristiques de la toux.

##### 4.3.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Tant que la bronchite aiguë chez un enfant auparavant en bonne santé n'est pas compliquée par une infection bactérienne des voies respiratoires supérieures (notamment une rhinosinusite ou une mastoïdite) et/ou une pneumonie, il n'est pas recommandé d'initier des antibiotiques en routine. Ces antibiotiques n'accélèrent pas la guérison par rapport au placebo (Smith 2014).



#### 4.3.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Non applicable.

#### 4.3.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est nécessaire d'effectuer une réévaluation (doublée éventuellement de recherches supplémentaires et/ou d'une référence à un spécialiste) en cas de signes indiquant une généralisation de l'état pathologique et/ou une toux persistante.

#### 4.3.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'expert ne fournit pas de données à ce sujet.

### 4.3.3. Conclusion du jury

#### 4.3.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Dans le cas d'une bronchite aiguë chez un enfant auparavant en bonne santé, il n'est pas nécessaire d'initier des antibiotiques. La cause est virale et l'utilisation d'antibiotiques est inutile. Ces antibiotiques n'accélèrent pas la guérison par rapport au placebo. (Smith 2014) (*GRADE B, forte recommandation*)

Il est recommandé d'informer les parents par rapport à la durée de la toux : disparition après 10 jours chez 50% environ des sujets et 90% après 25 jours (Thompson 2013). (*GRADE C, faible recommandation*).

Il est nécessaire d'effectuer une réévaluation (doublée éventuellement de recherches supplémentaires et/ou d'une référence à un spécialiste) en cas de signes indiquant une généralisation de l'état pathologique et/ou une toux persistante.



Figure 1 : Durée de la toux aiguë (Hay 2003) (source : présentation du Prof. Raes)

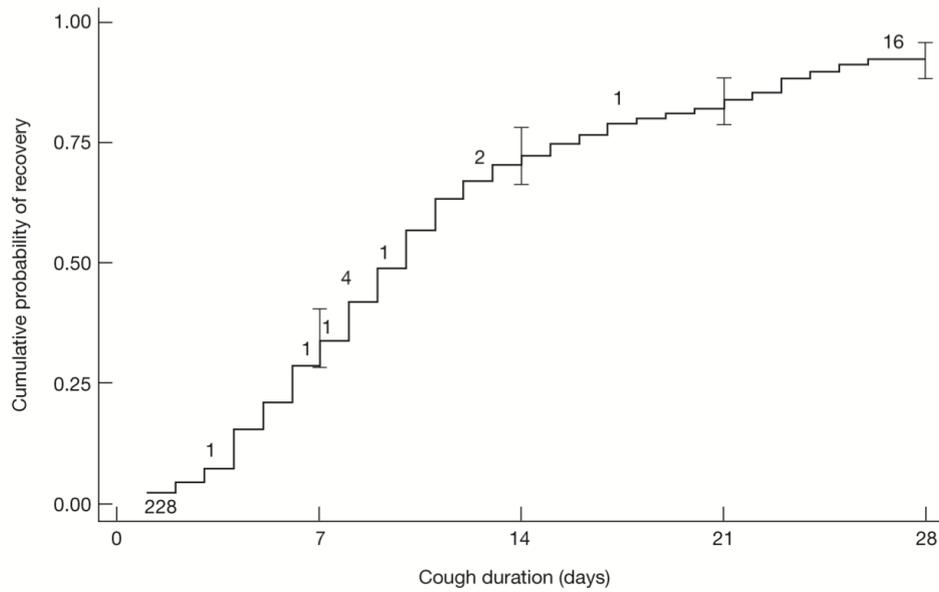


FIGURE 2 Kaplan–Meier curve of cough duration (bars indicate 95% CI; numbers above the curve are censored cases)

Tableau 6. Durée de la toux : variables (Hay 2003) (source : présentation du Prof. Raes)

TABLE 3 Univariable hazard ratios (95% CI) for cough duration

Variables (no. available for analysis) <sup>a</sup>	Median cough duration (days)	Hazard ratio <sup>b</sup> (95% CI)	P-value
Attends daycare, nursery or school (227)			
No	9	1	
Yes	11	0.71 (0.53–0.95)	0.018
Treatment variables			
Antibiotic treatment (225)			
No	10	1	
Yes	10	0.94 (0.65–1.37)	0.76
Bronchodilator treatment (225)			
No	9	1	
Yes	14	0.58 (0.35–0.95)	0.02

#### 4.3.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Pas d'antibiotiques.

(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.3.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Non applicable.



#### 4.3.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Non applicable.

#### 4.3.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est nécessaire d'effectuer une réévaluation (doublée éventuellement de recherches supplémentaires et/ou d'une référence à un spécialiste) en cas de signes indiquant une généralisation de l'état pathologique, un trouble des activités diurnes et du repos nocturne, un changement des caractéristiques de la toux et/ou une toux persistante (> 1 mois).

*(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)*

#### 4.3.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne contient aucune donnée à ce sujet. Le jury ne peut donc pas répondre à cette question.

## 4.4. Epiglottite aiguë

### 4.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Ce sujet n'est pas repris dans l'étude de la littérature.

### 4.4.2. Avis de l'expert (Raes 2016)

#### 4.4.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

L'épiglottite aiguë est une cellulite invasive de l'épiglotte et des structures supraglottites environnantes (repli ary-épiglottique, vallécule).

Étiologie : *Haemophilus influenzae* de type b (60 à 98% des cas rapportés).

Après une vaccination des enfants en routine avec un vaccin conjugué (1990) contre *Haemophilus influenzae* de type b, elle concerne dans 90 à 95% des cas des adultes, souvent avec un agent bactérien non identifiable.

Déroulement clinique :

- caractéristique, aigu et peut mener rapidement à une obstruction complète soudaine des voies respiratoires (supérieures)
- aspect toxique allant en s'intensifiant. L'hypersalivation est un signe sensible (79%) et spécifique (94%) pour le diagnostic de l'épiglottite. L'absence de toux est d'une sensibilité de 98% et d'une spécificité de 100%. (Tibballs 2011)



#### 4.4.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé.

#### 4.4.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Non applicable.

#### 4.4.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Non applicable.

#### 4.4.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé.

#### 4.4.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Chimioprophylaxie pour des contacts étroits avec un enfant atteint d'épiglottite de H Influenzae de type b :

##### 1. Membres de la maisonnée :

- Uniquement s'il compte des enfants de moins de 4 ans non vaccinés ou insuffisamment vaccinés :
  - o Rifampicine (20 mg/kg/jour) 1x/jour pendant 4 jours avec un maximum de 600 mg/jour
- Tout le monde (quel que soit son statut immunitaire) pour éviter la transmission « ping-pong »
- Femmes enceintes : ceftriaxone en IM
- Enfant malade : PAS en cas de thérapie aux antibiotiques adéquate (3e génération de céphalosporines), mais OUI si d'autres antibiotiques

##### 2. Pas pour les contacts scolaires

3. Contact avec des enfants plus âgés/des adultes : uniquement en cas d'Haemophilus influenzae de type b ou d'épiglottite à méningocoques.

### 4.4.3. Conclusion du jury

#### 4.4.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Après la mise en place d'une vaccination en routine avec un vaccin conjugué (1990) contre Haemophilus influenzae de type b, l'épiglottite chez les enfants est devenue rare. Il s'agit d'une



urgence devant être traitée à l'hôpital. (GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.4.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé ; pas de traitement ambulatoire.  
(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.4.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé, donc non applicable.

#### 4.4.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Cas d'urgence et envoi impératif à l'hôpital recommandé, donc non applicable.

#### 4.4.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Toujours référer.  
(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)

#### 4.4.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Une chimioprophylaxie pour les contacts étroits avec un enfant atteint d'épiglottite de H Influenzae de type b sera initiée dans le cas exceptionnel d'un cas d'épiglottite pris en charge à l'hôpital.  
(GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation)



## 5. Usage rationnel des antibiotiques en cas de bronchiolite chez l'enfant en ambulatoire

### 5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

5.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

#### 5.1.1.1.1. Définition

Le terme bronchiolite n'est pas clairement défini mais les deux GPC donnent des critères diagnostiques pour la bronchiolite.

#### 5.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Les deux GPC sont concordants dans leur mention que les antibiotiques ne doivent pas être utilisés chez les enfants avec une bronchiolite.

#### 5.1.1.2. Que disent les études ?

**Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour la bronchiolite chez des enfants de moins de 2 ans**

<b>Antibiotics versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age</b>
--

Bibliography: Farley 2014
---------------------------

Cette méta-analyse a cherché des RCTs qui comparaient une antibiothérapie avec un placebo ou aucun traitement pour la bronchiolite chez des enfants de moins de 2 ans. Sept études ont été trouvées. Des enfants jusque 2 ans étaient inclus.

Dans six des sept études, la bronchiolite était diagnostiquée sur base clinique. Une étude n'incluait que des enfants avec une confirmation virologique d'une infection par VRS.

Les antibiotiques oraux suivants étaient employés : ampicilline, érythromycine, azithromycine et clarithromycine.

Chez des enfants présentant une bronchiolite, un traitement par antibiotiques, versus placebo :

- **diminue** de façon statistiquement significative les sifflements respiratoires au troisième jour. (GRADE C)
- **augmente** de façon statistiquement significative les sifflements respiratoires au 5<sup>e</sup> jour. (GRADE C)



- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre de jours avec administration d'oxygène ni de la durée des symptômes. (*GRADE A*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre de décès ni des sifflements respiratoires au 7<sup>e</sup> jour. (*GRADE B*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des sifflements respiratoires le premier jour, de la saturation en oxygène <96% au 3<sup>e</sup> jour ni de la fièvre. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la saturation en oxygène <96% au jour 1 et jour 5. (*GRADE C (VERY LOW)*)

5.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

5.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Puisque les deux GPC notent que les antibiotiques ne sont pas indiqués pour le traitement de la bronchiolite, ils n'en recommandent pas un en particulier.

5.1.2.2. Que disent les études ?

5.1.2.2.1. Azithromycine versus placebo ou pas de traitement pour la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans

<b>Azithromycin versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age</b>
---

Bibliography: Farley 2014
---------------------------

Cette méta-analyse a cherché les RCTs qui comparaient un traitement par azithromycine avec un placebo ou aucun traitement pour la bronchiolite chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Trois études ont été trouvées. Des enfants jusque 2 ans étaient inclus.

L'azithromycine était employée à des doses de 10 mg/kg/jour pendant 3 jours dans une étude, pendant 7 jours dans une autre étude, et dans la dernière, en une seule forte dose de 30 mg/kg.

Un traitement par azithromycine, versus placebo, ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la durée d'hospitalisation chez des enfants présentant une bronchiolite. (*GRADE A*)

<b>Azithromycin versus placebo for bronchiolitis in children under two years of age</b>
---

Bibliography: McCallum 2015
-----------------------------

Cette RCT a comparé le traitement par azithromycine versus placebo ou pas de traitement pour la bronchiolite chez des enfants d'autochtones d'Australie de moins de 2 ans.

L'azithromycine était administrée à une dose de 30 mg/kg une fois par semaine pendant 3 semaines.

Dans cette population d'enfants à risque élevé, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre un antibiotique et un placebo pour les critères de jugement suivants : durée d'hospitalisation, durée de suppléments d'oxygène, symptômes et signes au jour 21, réhospitalisation pour cause respiratoire endéans les 6 mois.



### 5.1.2.2. Erythromycine versus placebo ou pas de traitement pour la bronchiolite chez des enfants âgés de moins de 2 ans

<b>Erythromycin versus placebo or no treatment for bronchiolitis in children under two years of age</b>
---

Bibliography: Farley 2014
---------------------------

Cette méta-analyse a cherché les RCTs qui comparaient un traitement par érythromycine avec un placebo ou aucun traitement pour la bronchiolite chez des enfants âgés de moins de 2 ans. Une étude a été trouvée. Des enfants jusqu'à 2 ans étaient inclus.

L'érythromycine était administrée à une dose de 40 mg/kg/jour en 4 prises quotidiennes pendant 7 jours.

Un traitement par érythromycine, versus placebo, **augmente** de façon statistiquement significative la durée d'hospitalisation chez des enfants présentant une bronchiolite. (*GRADE B*)

### 5.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

#### 5.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Puisque les deux GPC notent que les antibiotiques ne sont pas indiqués pour le traitement de la bronchiolite, ils n'en recommandent pas un en particulier.

#### 5.1.3.2. Que disent les études ?

Pas de données.

### 5.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

#### 5.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

D'après le GPC NICE bronchiolitis 2015, les signaux d'alarme pour référer incluent une fréquence respiratoire de plus de 60 respirations/minute et un risque de déshydratation. Des signes plus sévères (apnée, cyanose, détresse respiratoire sévère) entraînent un transfert aux services d'urgence hospitaliers.

Les soins de deuxième ligne peuvent également être indiqués dans le cas de comorbidités, d'enfants jeunes ou prématurés, ou d'une incertitude sur la qualité des soins que le patient recevrait.

#### 5.1.4.2. Que disent les études ?

Pas de données.



### 5.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

### 5.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, NICE bronchiolitis 2015)

Le GPC NICE bronchiolitis 2015 déconseille d'employer ce qui suit : les solutions salines hypertoniques, l'adrénaline nébulisée, le salbutamol, le montélukast, le bromure d'ipratropium, des corticostéroïdes inhalés ou systémiques, une combinaison de corticoïdes systémiques et d'adrénaline nébulisée.

## 5.2. Avis de l'expert (Raes 2016)

### 5.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Pas d'antibiotiques.

Le syndrome épidémiologique de bronchiolite aiguë chez les jeunes enfants est provoqué par le virus respiratoire syncytial (VRS) dans 60 à 80% des cas. Grâce à l'amélioration des techniques de laboratoire, d'autres virus sont également détectés, notamment le métapneumovirus humain (hMPV), mais aussi le rhinovirus, l'adénovirus, le coronavirus, l'entérovirus, le parainfluenza de type 3 et le virus de la grippe (Meissner 2016).

### 5.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Pas d'antibiotiques.

L'initiation d'un traitement en routine avec un antibiotique n'a aucune utilité, étant donné que le risque de surinfection bactérienne chez les jeunes enfants atteints de bronchiolite et sans complications préalables est inférieur à 1% (Spurling 2011).

### 5.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pas d'antibiotiques.

### 5.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

En présence de facteurs de risque et/ou de détérioration de l'état clinique, une éventuelle hospitalisation est recommandée dans les cas suivants :

- Nourrisson âgé de moins de 3 mois



- Antécédents de prématurité (< 32 semaines de grossesse)
- Risque accru d'apnée (prématurés, bébés de moins de 2 mois, comorbidité) (Spurling 2011)
- Pathologie pulmonaire chronique sous-jacente (dysplasie bronchopulmonaire), cardiopathie, immunodéficiences, maladies neuromusculaires
- Effort musculaire accru avec fréquence respiratoire supérieure à 60 à 70/minute, apnées
- Difficultés à boire et apport hydrique insuffisant
- Léthargie progressive
- Situation sociale précaire

### 5.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'administration prophylactique d'anticorps monoclonaux (palivizumab) est possible, sous réserve des conditions de remboursement par l'assurance maladie obligatoire et elle est réservée aux nourrissons prématurés (Arrêté royal du 21.12.2000).

## 5.3. Conclusion du jury

### 5.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Contrairement au placebo, un traitement par antibiotiques chez les enfants atteints de bronchiolite n'entraîne pas une différence statistiquement significative du nombre de jours avec apport en oxygène ou de la durée des symptômes.

Un traitement par antibiotique n'est donc pas nécessaire. (*GRADE A, forte recommandation*)

### 5.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Contrairement au placebo, un traitement à l'azithromycine chez les enfants atteints de bronchiolite n'entraîne pas une différence statistiquement significative de la durée du séjour à l'hôpital.

(*GRADE A*)

Contrairement au placebo, un traitement à l'érythromycine chez les enfants atteints de bronchiolite entraîne une augmentation statistiquement significative de la durée du séjour à l'hôpital.

(*GRADE B*)

Un traitement par antibiotiques n'est donc pas recommandé et ne constitue dès lors pas un premier choix ou une alternative. (*Forte recommandation*)

### 5.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Les antibiotiques ne sont pas conseillés. (*Forte recommandation*)



5.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Les antibiotiques ne sont pas conseillés. (*Forte recommandation*)

5.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

En présence de facteurs de risque et/ou de détérioration de l'état clinique, une éventuelle hospitalisation est recommandée dans les cas suivants :

- Nourrisson âgé de moins de 3 mois
- Antécédents de prématurité (< 32 semaines de grossesse)
- Risque accru d'apnée (prématurés, bébés de moins de 2 mois, comorbidité) (Spurling 2011)
- Pathologie pulmonaire chronique sous-jacente (dysplasie bronchopulmonaire), cardiopathie, immunodéficience, maladies neuromusculaires
- Effort musculaire accru avec fréquence respiratoire supérieure à 60 à 70/minute, apnées
- Difficultés à boire et apport hydrique insuffisant
- Léthargie progressive
- Situation sociale précaire

(*GRADE : aucune étude disponible, donc aucune détermination possible, forte recommandation*)

5.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'administration prophylactique d'anticorps monoclonaux (palivizumab) est possible, sous réserve des conditions de remboursement par l'assurance maladie obligatoire et elle est réservée aux nourrissons prématurés et autres catégories à risque (Arrêté Royal du 21.12.2000). Les parents doivent prendre contact avec leur centre néonatal pour pouvoir recevoir cette prophylaxie durant la saison VRS. ([Répertoire CBIP](#))

(*Forte recommandation*)



## 6. Usage rationnel des antibiotiques en cas de pneumonie acquise en communauté chez l'enfant en ambulatoire

### 6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

6.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

#### 6.1.1.1.1. Définition

Deux des trois guides de pratique définissent le terme "pneumonie communautaire". Le GPC IDSA CAP 2011 et le BTS CAP 2011 emploient exactement la même définition, c'est-à-dire: « les signes cliniques et symptômes de pneumonie chez un enfant sain auparavant, causés par une infection acquise dans la communauté ».

#### 6.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Les GPC BAPCOC 2012 et BTS CAP 2011 recommandent tous les deux que les enfants avec un diagnostic clinique de pneumonie reçoivent un antibiotique (recommandation forte pour BAPCOC 2012 avec un niveau de preuve bas, opinion d'expert pour BTS CAP 2011). BTS CAP 2011 fait une exception à cette règle pour les enfants de moins de 2 ans chez qui un pathogène viral est plus commun (opinion d'expert).

IDSA CAP 2011 recommande l'amoxicilline dans les cas où un pathogène bactérien est suspecté (le GPC recommande de tester afin d'identifier un pathogène viral au préalable, voir aussi la section "choix de l'antibiotique" ci-dessous (6.1.2.1.)). Les niveaux de preuve ne sont pas clairs car ils sont d'application pour le choix de l'antibiotique spécifique. Il y a une exception pour l'affirmation déconseillant l'usage des antibiotiques chez les enfants en âge préscolaire, cette recommandation-là est une recommandation forte avec un niveau de preuve élevé.

#### 6.1.1.2. Que disent les études ?

6.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la pneumonie avec sifflements respiratoires chez les enfants

<b>Antibiotic therapy vs placebo or no treatment for pneumonia with wheeze in children</b>
--

Bibliography: Lassi 2014
--------------------------



Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs où un antibiotique était comparé avec un placebo ou aucun traitement pour des pneumonies non-sévères et sifflements respiratoires chez des enfants âgés de 2 mois à 59 mois.

Aucune étude ne rencontrait ces critères de recherche.

#### 6.1.1.2.2. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour les infections avec *Mycoplasma pneumoniae*

<b>AB vs placebo or no treatment for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in children</b>
--

Bibliography: Gardiner 2015
-----------------------------

Cette méta-analyse a cherché les RCTs comparant un antibiotique à un placebo ou aucun traitement pour les pneumonies dues au *Mycoplasma pneumoniae* chez les enfants.

Seule une RCT fut trouvée pour cette comparaison. Cette étude ne faisait pas de distinction pas entre les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures. Nous ne rapportons donc pas les résultats de cette étude.

### 6.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

#### 6.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Les trois GPC recommandent l'amoxicilline comme premier choix, bien que le BAPCOC 2012 recommande des doses plus élevées (75-100 mg/kg/jour en 3 à 4 doses) qu'IDSA CAP 2011 (90 mg/kg/jour en 2 doses, ou 75 mg/kg/jour en 3 doses). Le GPC BTS CAP 2011 ne donne pas de dosage.

Les alternatives sont le co-amoxiclavulanate ou les macrolides; l'azithromycine et la clarithromycine sont toutes deux mentionnées par BAPCOC 2012 et BTS CAP 2011. IDSA CAP 2011 et BAPCOC 2012 réservent les macrolides pour les pathogènes atypiques uniquement.

IDSA CAP 2011 est le seul GPC qui recommande un traitement anti-influenza dans le cas d'une pneumonie communautaire avec infection virale pendant les périodes de forte circulation du virus.

#### 6.1.2.2. Que disent les études ?

##### 6.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la pneumonie communautaire chez les enfants

###### 6.1.2.2.1.1. Azithromycine versus érythromycine

<b>Azithromycin vs erythromycin for CAP in children</b>
---

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------

Dans cette méta-analyse un traitement oral par azithromycine était comparé à un traitement oral par érythromycine pour la pneumonie communautaire chez des enfants.



Les enfants inclus dans cette étude étaient âgés de 1 mois à 16 ans. Le suivi était de 14 à 30 jours. L'étude avait lieu aux Pays-Bas, aux Etats-Unis et au Chili.

Le diagnostic de pneumonie était basé sur des signes cliniques ou radiologiques.

L'azithromycine était administrée à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 3 jours (dans 2 études), ou de 10 mg/kg/jour pendant 1 jour suivi de 5 mg/kg/jour pendant 4 jours (2 études).

L'érythromycine était administrée à la dose de 40 mg/kg/jour pendant 10 jours dans 3 études et à une dose de 50 mg/kg/jour pendant 14 jours dans une étude.

Un traitement par azithromycine pendant 3 à 4 jours, versus érythromycine pendant 10 à 14 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de guérison, taux d'échec ou effets indésirables chez des enfants présentant une pneumonie communautaire. (GRADE C)

#### 6.1.2.2.1.2. Clarithromycine versus érythromycine

<b>Clarithromycin vs erythromycin for CAP in children</b>
---

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------

Cette méta-analyse compare un traitement oral par clarithromycine avec un traitement oral par érythromycine pour la pneumonie communautaire chez les enfants.

Seule une étude a été trouvée, qui avait lieu aux Etats-Unis. Les enfants étaient âgés de 3 à 16 ans.

La pneumonie était confirmée par radiographie.

La clarithromycine était administrée à une dose de 15 mg/kg/jour pendant 10 jours. L'érythromycine était administrée à une dose de 40 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Chez des enfants présentant une pneumonie communautaire, un traitement par clarithromycine pendant 10 jours, versus érythromycine pendant 10 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de guérison ou des effets indésirables chez des enfants présentant une pneumonie communautaire. (GRADE B)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de succès clinique, taux d'échec clinique ou taux de récurrence. (GRADE C)

#### 6.1.2.2.1.3. Azithromycine versus amoxicilline + acide clavulanique

<b>Azithromycin vs amoxicillin+clavulanate for pneumonia in children</b>
--

Bibliography: Laopaiboon 2015
-------------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement oral par azithromycine avec un traitement oral par amoxicilline + acide clavulanique pour la pneumonie communautaire.

Le diagnostic de pneumonie dans les études était basé sur des signes cliniques ou radiologiques.

Une analyse de sous-groupe pour les études pédiatriques a été effectuée. Les enfants dans ces études étaient âgés de 3 mois à 16 ans. Le suivi était de 30 jours à 6 semaines.

Les études ont eu lieu aux Pays-Bas et aux Etats-Unis.

L'azithromycine était administrée à la dose de 10 mg/kg/jour pendant 3 jours (dans 1 étude), ou de 10 mg/kg/jour le premier jour, suivi de 5 mg/kg/jour pendant 4 jours (2 études).



L'amoxicilline + acide clavulanique était administrée à la dose de 40-50 mg/kg/jour (pour l'amoxicilline) en trois prises pendant 10 jours, ce qui est une dose inférieure à ce qui est habituellement recommandé en Belgique (75 mg/kg/jour).

Un traitement par azithromycine, versus amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux d'échec clinique chez des enfants présentant une pneumonie communautaire. (GRADE C (VERY LOW))

#### 6.1.2.2.1.4. Azithromycine versus amoxicilline

<b>Azithromycin vs amoxicillin for CAP in children</b>
--

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------

Cette synthèse méthodique a cherché les RCTs où un traitement par azithromycine était comparé à un traitement par amoxicilline pour la pneumonie communautaire chez des enfants.

Le groupe bibliographique ne rapporte pas les résultats de cette étude car la taille de l'échantillon était trop restreinte (<40 participants par bras d'étude).

#### 6.1.2.2.1.5. Amoxicilline + acide clavulanique versus amoxicilline

<b>Amoxicillin/clavulanate vs amoxicillin for CAP in children</b>
---

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------

Cette méta-analyse a cherché des études comparant un traitement oral par amoxicilline + acide clavulanique à un traitement oral par amoxicilline seule pour la pneumonie communautaire chez les enfants.

Seule une étude a été trouvée, les enfants étaient âgés de 2 à 12 ans.

La pneumonie non-sévère telle que définie par l'OMS était diagnostiquée sur base clinique.

L'amoxicilline + acide clavulanique étaient administrés à une dose de 250 + 62,5 mg/jour ou 500 + 125mg/jour en 3 prises pendant 10 jours.

L'amoxicilline était administrée à une dose de 250 ou 500 mg/jour pendant 10 jours.

Comme l'ajustement de la dose d'après le poids était limité à deux options, ces doses étaient possiblement inférieures ou supérieures au seuil thérapeutique.

Chez des enfants avec une pneumonie communautaire non-sévère, un traitement par amoxicilline + acide clavulanique pendant 10 jours, versus amoxicilline pendant 10 jours :

- **diminue** de façon statistiquement significative les cas de réponse faible ou absence de réponse au traitement. (GRADE C)
- **augmente** de façon statistiquement significative le taux de guérison chez des enfants avec une pneumonie communautaire non-sévère. (GRADE C (VERY LOW))
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des complications ou effets indésirables chez des enfants avec une pneumonie communautaire non-sévère. (GRADE C (VERY LOW))

#### 6.1.2.2.1.6. Cotrimoxazole versus amoxicilline

<b>Cotrimoxazole vs amoxicillin for CAP in children</b>
---

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------



Cette méta-analyse a comparé un traitement avec cotrimoxazole oral versus amoxicilline orale pour la pneumonie communautaire chez les enfants.

Les enfants dans les études étaient âgés de 2 à 59 mois. Ils présentaient tous une pneumonie non-sévère telle que définie par l'OMS.

Le diagnostic de pneumonie était basé sur les signes cliniques.

La dose de triméthoprime dans le cotrimoxazole était de 7 à 20 mg/kg/jour pendant 5 jours, ce qui est une dose inférieure à celle recommandée habituellement en Belgique.

L'amoxicilline était administrée à une dose de 25 à 50 mg/kg/jour pendant 3 à 5 jours, ce qui est inférieur à celle recommandée en Belgique (75-100 mg/kg/jour).

Chez des enfants avec une pneumonie communautaire non sévère, un traitement par cotrimoxazole pendant 5 jours, versus amoxicilline pendant 3-5 jours :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de guérison ou du taux d'échec. (GRADE C)

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de décès. (GRADE C (VERY LOW))

Une RCT additionnelle a été trouvée (Rajesh 2013). L'étude a été publiée après la fin de la recherche de la méta-analyse.

Cette étude incluait 204 enfants âgés de 2 mois à 5 ans. L'amoxicilline était administrée à la dose de 40 mg/kg/jour en trois prises (dose inférieure à celle recommandée en Belgique), le cotrimoxazole était administré à une dose de 8 mg/kg/jour (partie triméthoprime) en deux prises.

Dans cette étude il y avait une **augmentation** statistiquement significative du taux de guérison et une **diminution** statistiquement significative des échecs du traitement, comparé au cotrimoxazole.

Cependant, comme ceci était une étude en ouvert, avec une méthodologie mal rapportée (randomisation, secret de l'attribution peu claires, suivi incertain, pas de calculs d'intervalles de confiance), la confiance du groupe bibliographique en ces résultats est très limitée.

#### 6.1.2.2.2. Antibiotique A versus antibiotique B pour *Mycoplasma pneumoniae*

<b>Antibiotics from the macrolide, tetracycline or quinolone class vs antibiotics from any other class for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to <i>Mycoplasma pneumoniae</i> in children</b>
--

Bibliography: Gardiner 2015
-----------------------------

Cette méta-analyse a cherché les RCTs comparant un antibiotique du groupe des macrolides, tétracyclines ou quinolones (donc des antibiotiques actifs contre les mycoplasmes) versus placebo, ou versus des antibiotiques d'une autre classe.

Aucune RCT n'a été trouvée évaluant spécifiquement l'efficacité des antibiotiques pour les infections des voies respiratoires inférieures dues au *M. pneumoniae*.



### 6.1.2.2.3. Antibiothérapie de courte durée versus de longue durée avec le même antibiotique pour la pneumonie communautaire chez les enfants

#### 6.1.2.2.3.1. Amoxicilline 3 jours versus 5 jours

<b>3 days vs 5 days amoxicillin for non-severe CAP in children aged 2 -59 months</b>
--

Bibliography: Haider 2008
---------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par amoxicilline per os pendant 3 jours avec le même traitement pendant 5 jours chez des enfants avec une pneumonie communautaire non sévère.

Les enfants inclus dans ces études étaient âgés de 2 à 59 mois.

Le diagnostic de la pneumonie dans ces études était basé sur les signes cliniques.

La dose d'amoxicilline était de 31-54 mg/kg/jour. Cette dose est plus basse que celle recommandée habituellement en Belgique.

Un traitement par amoxicilline pendant 3 jours, versus un traitement pendant 5 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour les guérisons cliniques, échecs thérapeutiques ou taux de récurrence chez des enfants avec une pneumonie communautaire non sévère. (GRADE B)

#### 6.1.2.2.3.2. Amoxicilline 5 jours versus 10 jours

<b>5 days versus 10 days amoxicillin for CAP in children</b>
--

Bibliography: Greenberg 2014
------------------------------

Cette RCT a comparé un traitement par amoxicilline per os pendant 5 jours avec le même traitement pendant 10 jours chez des enfants avec une pneumonie communautaire.

Les enfants inclus dans cette étude étaient âgés de 2 à 59 moi. Le suivi était de 30 jours.

Le diagnostic de pneumonie était confirmé par radiographie.

L'amoxicilline était administrée à une dose de 80 mg/kg/jour en 3 prises.

Les analyses de cette étude n'étaient pas effectuées en "intention de traiter" et il y avait un taux d'abandon assez élevé (19%). La confiance du groupe bibliographique en ces résultats est donc limitée.

Un traitement par amoxicilline pendant 5 jours, versus traitement pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des échecs de traitement endéans les 30 jours chez des enfants avec une pneumonie communautaire. (GRADE B)

#### 6.1.2.2.3.3. Cotrimoxazole 3 jours versus 5 jours

<b>3 days vs 5 days cotrimoxazole for non-severe CAP in children aged 2 -59 months</b>
--

Bibliography: Haider 2008
---------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par cotrimoxazole per os pendant 3 jours avec le même traitement pendant 5 jours chez des enfants avec une pneumonie communautaire non sévère.

Les enfants inclus dans ces études étaient âgés de 2 à 59 mois.



La façon de poser le diagnostic de pneumonie n'est pas claire.

La dose de cotrimoxazole était de 30-45 mg/kg/jour dans une étude et de 80 mg/kg/jour pour les enfants de 2 à 12 ans et 160 mg/kg/jour pour les enfants de >12 mois dans une autre.

Un traitement par cotrimoxazole pendant 3 jours, versus traitement pendant 5 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour les guérisons cliniques, échecs thérapeutiques ou taux de récurrence chez des enfants avec une pneumonie communautaire non sévère. (GRADE B)

#### 6.1.2.2.4. Différents schémas posologiques du même antibiotique pour la pneumonie communautaire

##### 6.1.2.2.4.1. Double dose de cotrimoxazole versus dose standard

<b>Double dose cotrimoxazole versus standard dose for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age</b>
---

Bibliography: Lassi 2014a
---------------------------

Cette synthèse méthodique comparait une dose de 16/80 mg/kg/jour de cotrimoxazole avec une dose standard de 8/40 mg/kg/jour. Les deux doses étaient administrées en 2 prises par jour pendant 5 jours.

Une seule étude a été trouvée. Les enfants étaient âgés de 2 à 59 mois.

La pneumonie était diagnostiquée sur base de signes cliniques.

Un traitement par cotrimoxazole dosé à 16/80 mg/kg/jour, versus cotrimoxazole à 8/40 mg/kg/jour, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des échecs de traitement chez des enfants avec une pneumonie communautaire. (GRADE A)

##### 6.1.2.2.4.2. Amoxicilline 2x/jour versus 3x/jour

<b>3x/day vs 2x/day amoxicillin for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age</b>
---

Bibliography: Lassi 2014a
---------------------------

Cette synthèse méthodique comparait un schéma posologique de deux prises d'amoxicilline par jour avec un schéma de trois prises par jour chez des enfants âgés de 2 à 59 mois avec une pneumonie communautaire non sévère.

La synthèse méthodique a trouvé 2 RCTs avec des très petits échantillons (<40 participants par bras d'étude). Les auteurs n'ont pas effectué de méta-analyse. Le groupe bibliographique ne rapporte pas ces résultats.

<b>3x/day vs 2x/day amoxicillin+clavulanate for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age</b>
---

Bibliography: Vilas-Boas 2014
-------------------------------

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT publiée après la date de clôture de la recherche de cette synthèse méthodique. Cette étude comparait deux prises par jour d'amoxicilline à trois prises par jour d'amoxicilline chez des enfants âgés de 2 à 59 mois avec une pneumonie communautaire non sévère.

Le diagnostic de pneumonie était confirmé par radiologie.



Chez des enfants présentant une pneumonie communautaire, un traitement par amoxicilline en 2 prises quotidiennes, versus amoxicilline en 3 prises quotidiennes :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux d'échec de traitement après 48 heures de traitement, 5 jours après le recrutement, ou jusque 14 jours après le recrutement.
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables. (*GRADE: Insufficient data to GRADE*)

6.1.2.2.4.3. Amoxicilline + acide clavulanique 2x/jour versus 3x/jour

<b>3x/day vs 2x/day amoxicillin+clavulanate for non-severe CAP in children between 2 and 59 months of age</b>
---

Bibliography: Lassi 2014a
---------------------------

Cette synthèse méthodique a comparé deux prises quotidiennes d'amoxicilline + acide clavulanique avec trois prises quotidiennes chez des enfants âgés de 2 à 59 mois avec une pneumonie communautaire non sévère.

Seule une étude a été trouvée.

La pneumonie était diagnostiquée sur base de signes cliniques.

Un traitement par amoxicilline + acide clavulanique en 2 prises quotidiennes, versus amoxicilline + acide clavulanique en 3 prises quotidiennes, ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de guérison clinique chez des enfants présentant une pneumonie communautaire. (*GRADE C*)

#### 6.1.2.2.5. Différents modes d'administration d'antibiotiques pour la pneumonie communautaire chez les enfants

6.1.2.2.5.1. Antibiotique par voie orale versus parentérale pour la pneumonie sévère et non sévère

<b>Oral vs parenteral antibiotics for treatment of pneumonia in children</b>
--

Bibliography: Lodha 2013
--------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie par voie orale avec une antibiothérapie par voie parentérale (IM ou IV) pour la pneumonie communautaire chez les enfants.

Les enfants dans ces études étaient âgés de 1 mois à 18 ans.

La pneumonie était diagnostiquée uniquement sur base de signes cliniques dans 4 études, et confirmée par radiologie dans deux études. Deux études qui incluaient aussi bien les pneumonies sévères que non sévères (d'après la définition de l'OMS) ont été incluses dans la méta-analyse.

Les antibiotiques administrés per os dans cette étude étaient l'amoxicilline ou le cotrimoxazole.

Les antibiotiques administrés par une autre voie étaient : par voie intramusculaire, la procaine benzylpénicilline, par voie intraveineuse la benzylpénicilline ou l'ampicilline. La pénicilline par voie intramusculaire n'est pas habituellement recommandée en Belgique.

Chez des enfants avec une pneumonie communautaire, une antibiothérapie orale, versus antibiothérapie parentérale (IM ou IV) :

- **diminue** de façon statistiquement significative le taux de décès. (*GRADE C*)
- **augmente** de façon statistiquement significative les taux de guérison. (*GRADE C*)



- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux d'échec le 3<sup>e</sup> jour, le 6<sup>e</sup> jour ou des taux de récurrence. (GRADE C)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des hospitalisations. (GRADE C (VERY LOW))

Une antibiothérapie orale, versus antibiothérapie parentérale (IM ou IV), ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux d'échecs chez des enfants de moins de 5 ans avec une pneumonie communautaire. (GRADE C)

Une antibiothérapie orale par amoxicilline, versus antibiothérapie parentérale (IM ou IV), ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux d'échecs chez des enfants avec une pneumonie communautaire. (GRADE C)

Une antibiothérapie orale par cotrimoxazole, versus antibiothérapie par pénicilline injectable, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des taux d'échecs chez des enfants avec une pneumonie communautaire. (GRADE C (VERY LOW))

6.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

6.1.3.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Aussi bien le BAPCOC 2012 que l'IDSA CAP 2011 recommandent l'hospitalisation pour certains âges (plus jeune que 3 ou 6 mois), dans le cas de maladies sous-jacentes ou dans les cas où des soins de qualité ne peuvent être garantis dans le milieu familial.

Les GPC BAPCOC 2012 et BTS CAP 2011 recommandent tous les deux que les enfants avec un diagnostic clinique de pneumonie reçoivent un antibiotique (recommandation forte pour BAPCOC 2012 avec un niveau de preuve bas, opinion d'expert pour BTS CAP 2011). BTS CAP 2011 fait une exception à cette règle pour les enfants âgés de moins de 2 ans chez lesquels un pathogène viral est plus commun (opinion d'expert).

6.1.3.2. Que disent les études ?

Pas de données.

6.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

6.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Tous les guides de pratique recommandent de transférer à l'hôpital en cas de détresse respiratoire ou d'hypoxémie (seuil :  $\leq 92\%$  de saturation en oxygène).

Le BTS CAP 2011 recommande l'hospitalisation en cas de pneumonie compliquée d'un épanchement pleural.



Aussi bien BAPCOC 2012 et IDSA CAP 2011 recommandent l'hospitalisation pour certains âges (plus jeune que 3 ou 6 mois), dans le cas de maladies sous-jacentes ou dans les cas où des soins de qualité ne peuvent être garantis dans le milieu familial.

#### 6.1.4.2. Que disent les études ?

Pas de données.

#### 6.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

#### 6.1.6. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, IDSA CAP 2011, BTS CAP 2011)

Le GPC IDSA CAP 2011 mentionne les options de traitement pour les épanchements pleuraux. Ils ne doivent pas être systématiquement drainés mais une antibiothérapie est nécessaire dans tous les cas (recommandation forte, niveau de preuve modéré).

Le GPC BTS CAP 2011 mentionne plusieurs autres options : l'administration d'oxygène est recommandée si la saturation en oxygène tombe en dessous des 92%, les tubes nasogastriques ne sont pas recommandés (recommandation faible), ni la kinésithérapie respiratoire (recommandation forte).

## 6.2. Avis de l'expert

### 6.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

#### 6.2.1.1. Raes (Raes 2016)

Commencer un traitement par antibiotique n'a de sens que si l'infection est de source bactérienne. Le système respiratoire inférieur est cependant moins « accessible » pour déterminer l'étiologie d'une infection de manière simple et moins invasive. Dans la pratique ambulatoire, il est impossible de prélever des échantillons directement dans les voies respiratoires inférieures pour effectuer des recherches microbiologiques.

Des tests supplémentaires, notamment une recherche en laboratoire et un examen radiologique, sont souvent insuffisamment discriminants pour la source virale ou bactérienne du syndrome d'infection respiratoire présent chez l'enfant (Esposito 2002, Virkki 2002).

Ce faisant, bien que les signes cliniques soient rarement spécifiques d'une cause bactérienne, la décision d'initier ou non des antibiotiques dans un environnement ambulatoire est malgré tout toujours et uniquement basée sur l'examen clinique.

Bien qu'une confirmation radiologique soit la norme d'excellence avant d'établir un diagnostic de pneumonie acquise en communauté (PAC), le diagnostic établi par le médecin et peut-être par le pédiatre se base souvent d'abord sur l'anamnèse et l'examen clinique lors d'une première présentation en milieu ambulatoire.



Il ressort toutefois clairement de nombreuses études qu'aucun signe ou symptôme clinique en lui-même ne constitue un bon facteur de prédiction ou d'exclusion de la pneumonie chez les (jeunes) enfants (Rambaud-Althaus 2015) .

Les symptômes dépendent de l'âge et peuvent aussi évoluer pendant la maladie, rendant ainsi une étude de suivi nécessaire (OMS 1984).

- Fièvre (> 38,5° rectale),
- Toux et
- Tachypnée (critères OMS : > 60 respirations/minute chez un nouveau-né < 2 mois ; > 50 respirations/minute chez un nouveau-né âgé de 2 à 11 mois ; > 40 respirations/minute chez un enfant > 11 mois)

Ont une sensibilité élevée, mais une spécificité plutôt faible

ALORS QUE

- Bruit respiratoire unilatéral amoindri,
- Crépitations localisées ou
- Matité localisée lors de la percussion

ont une spécificité élevée, mais présentent une faible sensibilité (Palafox 2000, OMS 1984, Smyth 1998, Lynch 2004) .

L'absence d'une tachypnée rend le diagnostic du PAC moins probable (Palafox 2000). L'évaluation doit avoir lieu dans le plus grand calme, avec l'enfant installé dans la position la plus confortable (sur l'épaule d'un parent). Le calcul de la fréquence respiratoire doit durer 1 minute ou au moins 2 x 30 secondes. La fréquence respiratoire augmente de 2,5/minute par augmentation de 1 degré de la température corporelle.

Chez les enfants de moins de 12 mois, les ailes du nez constituent un signe sensible (Mahabee-Gittens 2005).

Le tirage accroît le risque d'infection grave (Jadavji 1997).

L'association de plusieurs symptômes et de signes cliniques augmente peut-être la chance de poser le bon diagnostic (Al-Dabbagh 2004).

L'âge et l'image radiologique peuvent servir d'orientation (Jadavji 1997).

VIRAL

- souvent **plus jeunes** et
- présentent un **wheezing** plus fréquent que les enfants atteints d'une infection bactérienne ou virobactérienne (Michelow 2004).
- Sur les clichés radiologiques, les pneumonies virales sont rarement lobaires et provoquent rarement des adénopathies hilaires, des effusions ou des cavités (Osborne 1978).
- Une pneumonie interstitielle bilatérale claire peut renvoyer à une infection grippale.

INFECTION BACTÉRIENNE OU VIRO-BACTÉRIENNE

- Présence de wheezing
- La présence de symptômes non respiratoires, comme les douleurs articulaires et les maux de tête, est un indicateur de pneumonie à Mycoplasma (Broughton 1986, Wang 2012)
- Bien qu'elles ne soient pas spécifiques, les infiltrations interstitielles sur une RX thorax suggèrent une infection à Mycoplasma pneumoniae chez les enfants en âge d'école primaire et chez les adolescents (Brolin 1978).
- La présence d'une pneumonie lobaire aiguë n'est pas sensible, mais elle est spécifique pour une cause bactérienne (notamment les pneumocoques) (Virkki 2002).

On initie un antibiotique lorsqu'on **suspecte une cause bactérienne** pour une pneumonie. L'objectif est d'influencer positivement la durée de la maladie et d'éviter les complications.



### 6.2.1.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)

Le *Streptococcus pneumoniae* fait partie de la flore commensale de la cavité buccale et du nasopharynx. Le portage du pneumocoque atteint sa prévalence la plus élevée lors des premières années de vie. On identifie principalement les porteurs par la présence d'anticorps contre les polysaccharides capsulaires (il en existe 93 types différents décrits). L'épidémiologie du *S. pneumoniae* est également largement déterminée par l'usage et le choix des vaccins anti pneumococciques dans la population infantile.

La transmission a lieu par des gouttelettes respiratoires. En cas d'infection par pneumocoque – contre lequel on ne possède pas d'anticorps –, le portage est généralement asymptomatique. Une infection endogène peut toutefois se manifester.

Les infections des voies respiratoires surviennent souvent en cas d'érosion virale de la muqueuse respiratoire, de pathologies pulmonaires chroniques ou d'affaiblissement généralisé de l'individu. Les symptômes suivants sont fréquents chez les enfants : sinusite, otite moyenne, bronchopneumonie et méningite. Chez les adultes, citons les exacerbations aiguës de la bronchite chronique, la pneumonie lobaire et la méningite.

## 6.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

### 6.2.2.1. Raes (Raes 2016)

Premier choix en cas de PAC :

**L'amoxicilline** par voie orale est le premier choix pour un enfant auparavant en bonne santé et correctement vacciné atteint de PAC (probablement) bactérienne légère à modérée à partir de l'âge de 3 mois.

- Il n'existe aucune preuve (claire) indiquant qu'un antibiotique à large spectre (association avec l'acide clavulanique) ou d'une autre classe (macrolides, co-trimoxazole) soit supérieur (Lodha 2013, Jibril 1989).
- Avec un niveau faible de preuve, on peut aussi envisager le co-amoxiclavulanate post-varicelle en cas de pneumonie bactérienne présumée associée à la grippe (BAPCOC 2012).
- En cas d'allergie à la pénicilline non médiée par les IgE, la céfuroxime constitue une bonne alternative.

Pneumonie « atypique » :

On peut initier un traitement aux macrolides par voie orale lorsqu'on soupçonne une pneumonie « atypique » provoquée notamment par le *Mycoplasma pneumoniae* ou le *Chlamydia pneumoniae*.

Ce premier choix peut être envisagé à partir de l'âge de 5 ans, d'autant plus en présence de syndromes respiratoires similaires consécutifs à des périodes d'incubation de 2 à 3 semaines au sein de la même famille (Broughton 1986).

Certaines recommandations préconisent une détermination préalable des anticorps ou une mise en évidence d'un virus par PCR (réaction en chaîne par polymérase) (Bradley 2011).

Du point de vue de l'effet clinique, il n'existe aucune différence significative entre les différents macrolides (azithromycine, clarithromycine, érythromycine), compte tenu de la dose (Lodha 2013).

### 6.2.2.2. Verhaegen (Verhaegen 2016)

#### ***Streptococcus pneumoniae***

La figure 2 illustre l'évolution de la sensibilité à la pénicilline, à l'érythromycine, à la tétracycline et à la lévofloxacine. Seul ce qu'on appelle les « souches invasives » ont été incluses. On ne constate

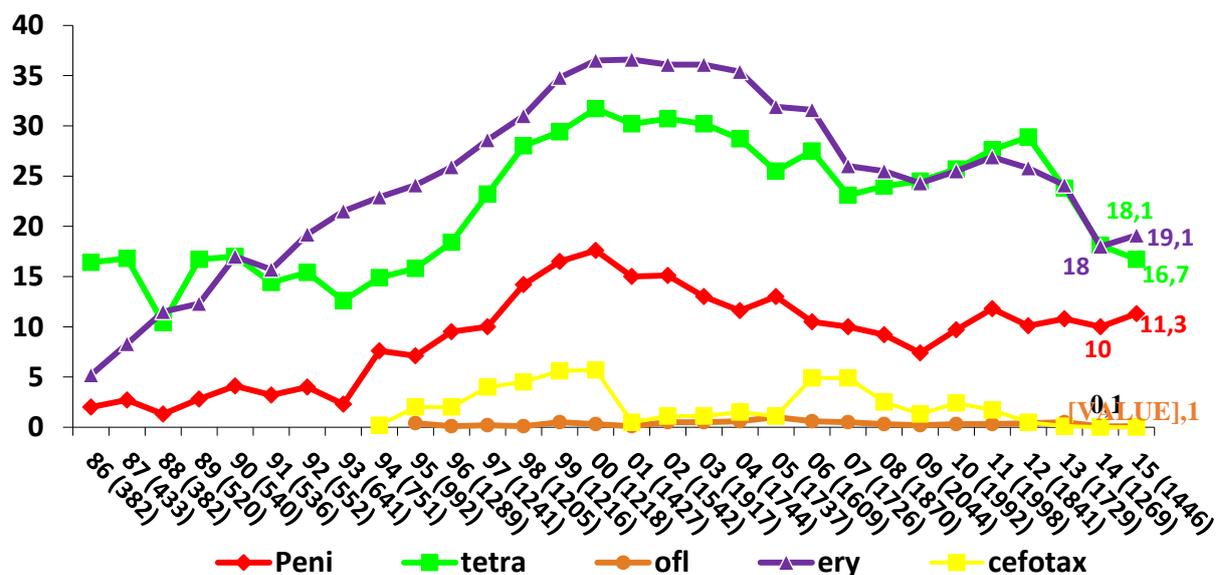


cependant pas de différence claire dans le pourcentage de résistance des pneumocoques invasifs et des pneumocoques non invasifs.

Ces dernières années, environ 10% des pneumocoques en Belgique sont devenus moins sensibles à la pénicilline ( $0,12 < \text{Concentration Minimale Inhibitrice} < 2 \text{ mg/L}$ ). La plupart des experts estiment toutefois que les infections à base de pneumocoques de ce type se traitent très bien avec des pénicillines simples hautement dosées (pénicilline G, amoxicilline, 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération de céphalosporines) pour autant qu'on ne soit pas confronté à une méningite. Face à une méningite ou à une résistance claire (Concentration Minimale Inhibitrice  $> 4 \text{ mg/L}$ ) – mais ces souches ne sont pour l'instant pas en circulation en Belgique – ces pénicillines ne constituent pas un choix optimal. Cette réduction de l'activité des pénicillines découle de petits changements dans les protéines de liaison à la pénicilline. Ils n'affectent que peu ou pas l'activité de la 3<sup>e</sup> génération de céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone). Grâce aussi à leur bonne pénétration à travers la barrière hématoencéphalique, ces céphalosporines constituent dès lors le premier choix de préparations pour le traitement de la méningite à pneumocoques. Ajouter de l'acide clavulanique à l'amoxicilline n'améliore pas l'effet antibactérien, mais peut provoquer des effets indésirables intestinaux chez les patients.

Au cours des dernières années, plus ou moins un cinquième des pneumocoques ont développé une résistance aux macrolides (érythromycine, clarithromycine, azithromycine...). Pour plus de 90% des souches, cette résistance repose sur la méthylation de la 23S rRNA, la molécule cible des macrolides dans le ribosome bactérien dans lequel on constate aussi une résistance combinée à la clindamycine. En raison de leur résistance élevée aux macrolides, celles-ci ne constituent pas une bonne alternative pour la thérapie empirique en cas d'allergie à la pénicilline. La résistance à la tétracycline se situe également aux alentours de 20%. Malgré l'usage fréquent des fluoroquinolones chez les adultes souffrant d'infections des voies respiratoires inférieures, la résistance à ce groupe d'antibiotiques est très rare ( $< 0,2\%$  des souches). In vitro, le co-trimoxazole est aussi un antibiotique montrant une activité assez bonne, ce qui fait de lui une solution utile pour les patients chez qui l'usage de la pénicilline est impossible et qui ne sont pas atteints d'une infection potentiellement mortelle. La recherche de la sensibilité microbienne est toutefois nécessaire étant donné que 25% que pneumocoques ont développé une résistance à cet antibiotique.

**Figure 2 :** Évolution de la résistance aux antibiotiques pour le *S. pneumoniae* invasif en Belgique (Laboratoire national de référence, UZ Leuven)





### 6.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ? (Raes 2016)

#### **Amoxicilline :**

La littérature révèle des doses très divergentes pour le traitement oral, allant de 25 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour, certaines proposant une répartition sur 2, 3 ou 4 doses/jours et une durée de traitement totale de 3, 5, 7 ou 10 jours.

Les propositions du CBIP sont conformes à la littérature pédiatrique autrefois peu abondante par rapport au dosage, mais pas par rapport au nombre de doses par jour (Harris 2011).

Dosage : 75 à 100 mg/kg/jour

Nombre de doses par jour : 3 à 4. Plusieurs sources mentionnent 2 doses par jour (Ellison 2015, Vilas-Boas 2014).

Durée : les cures de 3, 5, 10 jours sont comparées, dans les études portant soit sur la pneumonie clinique soit sur celle prouvée par examen radiologique (Haider 2008, Greenberg 2014).

On recommande une durée de 10 jours avec possibilité de réduire le traitement à un minimum de 5 jours.

#### **Amoxicilline – acide clavulanique :**

Dosage: 75 à 100 mg/kg/jour du composant amoxicilline, dont la moitié est constituée d'une amoxicilline associée à de l'acide clavulanique.

#### **Macrolides :**

Les schémas proposés pour les différents macrolides sont relativement uniformes dans la plupart des études en ce qui concerne le dosage. C'est moins le cas pour la durée (Lodha 2013).

Azithromycine :

1 x 10 mg/kg/jour pendant 3 jours OU 1 x 10 mg/kg au jour 1 et après 1 x 5 mg/kg/jour pendant 4 jours

Clarithromycine :

15 mg/kg/jour en 2 doses par jour pendant (5), 7 à 10 jours.

Erythromycine :

40 à 50 mg/kg/jour en 2 à 4 doses par jour pendant 10 (à 14) jours.

### 6.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ? (Raes 2016)

Les nourrissons de moins de 3 mois atteints d'une pneumonie bactérienne (présumée) doivent être orientés vers une éventuelle hospitalisation et des examens complémentaires.

#### **Thérapie antivirale : grippe.**

Il n'existe en Belgique aucune recommandation pour l'administration d'antiviraux contre la grippe, que ce soit pour la pratique ambulatoire ou pour les patients hospitalisés.

Pour les enfants (surtout en dessous de l'âge de 2 ans) atteints d'une PAC modérée à grave, les directives IDSA PAC recommandent d'initier une thérapie antivirale pendant la saison dominante, certainement pour les enfants dont l'état s'aggrave lors d'une présentation ambulatoire ou même ceux sans diagnostic confirmé (Harper 2009).

Les directives canadiennes récentes conseillent de commencer les antiviraux chez les enfants ayant besoin d'une hospitalisation (Allen 2013).



### 6.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ? (Raes 2016)

On recommande une hospitalisation pour les allergies à la pénicilline non médiée par les IgE.

Les nourrissons de moins de 3 mois atteints d'une pneumonie bactérienne (présumée) doivent être orientés vers une éventuelle hospitalisation et des examens complémentaires.

Quand un enfant doit-il à nouveau être évalué et (éventuellement) référé ?

- Vomissements des médicaments oraux
- Fièvre élevée persistant 48 heures après le démarrage des antibiotiques.
- Difficulté respiratoire accrue : tachypnée (>50/minute), battements des ailes du nez, geignement expiratoire, tirage intercostal
- Saturation d'oxygène < 92 %
- Détérioration de l'état général
- Apport hydrique insuffisant
- Nouveau-nés et nourrissons âgés de moins de 6 mois
- Enfants atteints de pathologies chroniques sous-jacentes
- Inquiétude des parents

### 6.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ? (Raes 2016)

Depuis le lancement en Belgique de la vaccination universelle sur les nourrissons avec un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (2007) ou 13-valent (2011) et contre l'Haemophilus Influenza de type b (2002), on constate une réduction significative du nombre d'infections graves de même que de pneumonies ([www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)).

Atteindre et maintenir une haute couverture en matière de vaccination est essentiel pour conserver ces résultats. Il est nécessaire d'appliquer une stricte surveillance après le passage récent du vaccin pneumococcique 13-valent au 10-valent.

Le Conseil supérieur de la Santé en Belgique recommande par ailleurs la vaccination contre la grippe uniquement pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois et appartenant à un groupe à risque. Les études montrent que la vaccination contre la grippe réduit le risque d'hospitalisation en raison de la pneumonie associée à la grippe au sein de la population infantile (Grijalva 2015).

## 6.3. Conclusion du jury

### 6.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Le diagnostic d'une PAC supposée bactérienne est basé sur l'association d'au moins deux des paramètres suivants :

- Symptômes cliniques : Fièvre (> 38,5° rectale), toux et tachypnée (critères OMS : > 60 respirations/minute chez un nouveau-né <2 mois ; >50 respirations/minute chez un nouveau-né âgé de 2 à 11 mois ; >40 respirations/minute chez un enfant >11 mois) ont une sensibilité élevée, mais une spécificité plutôt faible



ALORS QUE bruit respiratoire unilatéral amoindri, crépitations localisées ou matité localisée lors de la percussion ont une spécificité élevée, mais une faible sensibilité.

- RX : pneumonie lobaire
- Valeurs labo : nombre de globules blancs, CRP, microbiologie (culture hémoculture)
- Âge.

En cas de PAC bactérienne, le *Streptococcus pneumoniae* en est bien souvent la cause et le traitement doit donc être axé sur cet agent pathogène.

### 6.3.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

En cas de PAC bactérienne dans les pays où la couverture vaccinale *Haemophilus influenzae b* est adéquate, le *Streptococcus pneumoniae* en est bien souvent la cause et le traitement doit donc être axé sur cet agent pathogène.

*(GRADE C, forte recommandation)*

L'amoxicilline par voie orale est le premier choix pour un enfant auparavant en bonne santé et correctement vacciné atteint de PAC (probablement) bactérienne légère à modérée à partir de l'âge de 3 mois. *(GRADE : aucune étude, donc aucune détermination possible, forte recommandation)*

Il n'existe aucune preuve indiquant que les antibiotiques à large spectre (association avec l'acide clavulanique) ou d'une autre classe (macrolides, co-trimoxazole) soient supérieurs (Lodha 2013, Jibril 1989). *(GRADE C (très faible à faible selon le type d'antibiotiques observés et les critères de jugement), forte recommandation)*

En cas d'allergie à la pénicilline non médiée par les IgE, la céfuroxime constitue une bonne alternative *(GRADE : Avis d'expert, forte recommandation)*.

On recommande une hospitalisation pour les allergies à la pénicilline médiées par les IgE *(GRADE : Avis d'expert)*

En cas de pneumonie à *Mycoplasma pneumoniae*, aucune preuve ne plaide en faveur de la prescription d'un macrolide. En cas de signes de gravité (voir plus bas) l'enfant sera référé en intrahospitalier pour prise en charge. *(GRADE B-C, forte recommandation)*

### 6.3.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Amoxicilline

5 jours, 100 mg/kg/jour en 3 doses (l'intervalle entre les doses doit être proche de 8 heures)

*(GRADE B, forte recommandation)*

### 6.3.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pour les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une infection des voies respiratoires inférieures avec wheezing, les antibiotiques ne sont pas conseillés en première ligne. *(Avis d'expert, forte recommandation)*



### 6.3.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

- Les nouveau-nés âgés de moins de 6 mois atteints d'une pneumonie bactérienne (présumée) doivent être référés pour des examens complémentaires et une éventuelle hospitalisation.
  - Vomissements des médicaments oraux.
  - Fièvre élevée persistant 48 heures après l'initiation des antibiotiques et aucune amélioration.
  - Difficulté respiratoire accrue : tachypnée (>50/minute), battements des ailes du nez, geignement expiratoire, tirage intercostal.
  - Saturation d'oxygène < 92 %.
  - Détérioration de l'état général.
  - Apport hydrique insuffisant.
  - Enfants atteints de pathologies chroniques sous-jacentes.
  - Pneumonie avec complication d'épanchement pleural.
  - Si les soins adéquats ne peuvent être dispensés à domicile.
  - Inquiétude des parents soulignant que la maladie évolue différemment par rapport à la normale.
- (GRADE : aucune étude, donc aucune détermination possible, forte recommandation)*

### 6.3.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Depuis le lancement en Belgique de la vaccination universelle chez les nourrissons avec un vaccin anti pneumococcique conjugué 7-valent (2007) ou 13-valent (2011) et contre l'Haemophilus Influenza de type b (2002), on constate une réduction significative du nombre d'infections graves de même que de pneumonies ([www.wiv-isp.be](http://www.wiv-isp.be)).

Atteindre et maintenir une haute couverture en matière de vaccination est essentiel pour conserver ces résultats. Il est nécessaire d'appliquer une surveillance constante après le passage récent du vaccin pneumococcique 13-valent au 10-valent.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*



## 7. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'infections urinaires chez l'enfant en ambulatoire (la cystite et la pyélonéphrite)

### 7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1. Question A. dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

7.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

#### 7.1.1.1.1. Définition

Deux des trois guides de pratique définissent le terme "infection urinaire". AAP UTI 2011 le définit comme une pyurie et bactériurie, le NHG UWI 2013 comme une bactériurie avec des symptômes cliniques. Le nombre d'unités formant colonie (UFC)/mL est différent entre les deux GPC.

#### 7.1.1.1.2. Diagnostic

Pour les deux GPC qui mentionnent le diagnostic, un échantillon urinaire est crucial. Le NHG UTI 2013 mentionne qu'il est nécessaire pour les enfants de moins de 12 ans.

Le critère pour le GPC AAP UTI 2011 est aussi bien une analyse des urines qui suggère une infection et une culture qui montre la présence d'au moins 50.000 UFC/mL. L'urine pour la culture doit être idéalement obtenue par cathétérisation ou par ponction suprapubienne.

Pour le diagnostic chez des enfants âgés de moins de 12 ans, le GPC NHG UTI 2013 recommande une culture. L'urine doit être obtenue par « clean catch » ou par cathétérisation si la première méthode est impossible. Une urine collectée dans un sac ne peut pas prouver une infection urinaire, mais un test négatif sur un tel échantillon permet d'exclure une infection urinaire.

#### 7.1.1.1.3. Indications

AAP UTI 2011 recommande d'évaluer la probabilité d'une infection urinaire sauf si un enfant est malade au point de nécessiter un traitement antimicrobien immédiat. Dans le cas d'une faible probabilité, un monitoring et un suivi peuvent suffire. L'antibiothérapie ne doit être initiée qu'après une culture positive.

BAPCOC 2012 recommande un traitement empirique rapide plutôt qu'un traitement plus tardif basé sur une culture.

NHG UTI 2013 recommande de toujours traiter une infection urinaire prouvée avec des antibiotiques, mais requiert une culture positive chez un enfant de moins de 12 ans avant de poser le diagnostic.



## 7.1.1.2. Que disent les études ?

### 7.1.1.2.1. Cystite

#### 7.1.1.2.1.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement

##### **Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour les infections des voies urinaires basses**

###### **Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children**

Bibliography: Fitzgerald 2012a

Une recherche a été effectuée dans cette méta-analyse pour les RCTs et quasi RCTs où une antibiothérapie était comparée à un placebo ou aucun traitement pour des enfants avec une infection des voies urinaires basses (IVUB).

Il n'y avait pas de RCTs ou quasi RCTs qui rencontraient les critères d'inclusion.

##### **Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement pour les bactériuries asymptomatiques**

###### **Antibiotics versus no treatment for covert bacteriuria in children**

Bibliography: Fitzgerald 2012b

Cette méta-analyse a comparé un traitement par antibiotiques avec une absence de traitement chez des enfants présentant une bactériurie asymptomatique (définie comme au moins une culture avec un pathogène urinaire connu – minimum  $10^5$  UFC/mL) chez un enfant ne présentant pas de symptômes urinaires associés au moment du diagnostic.

Les enfants dans ces études étaient âgés de 4 à 18 ans et étaient toutes des filles. Le suivi était de 6 mois à 5 ans. Elles n'avaient pas de pathologie des voies urinaires pré-existantes ou de maladies rénales sous-jacentes.

L'antibiothérapie prescrite dépendait de la sensibilité du pathogène. Les antibiotiques employés étaient : cotrimoxazole, ampicilline, nitrofurantoïne, acide nalidixique, pivmécillinam et sulphadimidine. La durée du traitement allait de 2 semaines à 2 ans.

Peu d'études examinaient des critères de jugement forts dans cette population. Toutes avaient des lacunes méthodologiques (faible taille de l'échantillon, incertitude quant à la mise en aveugle et au secret de l'attribution). De plus, il y avait une hétérogénéité significative entre les groupes, peut-être en raison d'une utilisation de différents traitements antibiotiques. Ces problèmes limitent fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Un traitement par antibiotiques, versus absence de traitement, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des cystites, pyélonéphrites ou de la croissance rénale chez des filles avec une bactériurie asymptomatique. (*GRADE C (VERY LOW)*)

### 7.1.1.2.2. Pyélonéphrite

#### 7.1.1.2.2.1. Antibiotiques versus placebo ou aucun traitement

###### **Antibiotics for acute pyelonephritis in children**

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

Une recherche a été effectuée pour trouver les RCTs et quasi RCTs où une antibiothérapie était comparée à un placebo ou aucun traitement chez les enfants présentant une pyélonéphrite. Aucune RCT ou quasi-RCT n'a rencontré les critères d'inclusion.



7.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

7.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Puisque le GPC AAP UTI 2011 ne pose le diagnostic d'infection urinaire que sur base d'une culture, le traitement de cette infection doit être basé sur la détermination de la sensibilité du pathogène.

BAPCOC 2012 et NHG UTI 2013 recommandent la nitrofurantoïne comme premier choix. Le second choix diffère entre les deux : BAPCOC 2012 choisit le triméthoprim, NHG UTI 2013 l'amoxicilline + acide clavulanique.

NHG UTI 2013 fait des recommandations spécifiques pour les infections avec invasion tissulaire. Le premier choix dans ce cas est amoxicilline + acide clavulanique, le second choix le cotrimoxazole.

7.1.2.2. Que disent les études ?

7.1.2.2.1. Cystite

7.1.2.2.1.1. Antibiotique A versus antibiotique B

***Triméthoprim (10 jours) versus triméthoprim+sulfaméthoxazole (10 jours)***

**Trimethoprim (10d) versus trimethoprim+sulfamethoxazole (10d) for lower urinary tract infection**

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

Cette méta-analyse a comparé un traitement par triméthoprim à un traitement par triméthoprim + sulfaméthoxazole chez des enfants avec une IVUB.

Les enfants étaient âgés de 6 mois à 12 ans. Le suivi était de 16 à 19 jours après traitement.

La durée du traitement dans les deux bras était de 10 jours. La dose de triméthoprim en monothérapie était 10 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes, alors que pour le traitement combiné la dose de triméthoprim était de 8 mg/kg/jour et de 40 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en 2 prises quotidiennes.

La méta-analyse n'a trouvé qu'une petite étude qui examinait cette comparaison, avec de sérieuses lacunes méthodologiques (randomisation et secret de l'attribution incertains, pas d'analyse en intention de traiter, perdus de vue >10%). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Un traitement par triméthoprim pendant 10 jours, versus traitement par triméthoprim et sulfaméthoxazole pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des symptômes persistants ni des récurrences chez des enfants avec une IVUB. (GRADE C (VERY LOW))

***Céfadroxil (10 jours) versus ampicilline (10 jours)***

**Cefadroxil (10d) versus ampicillin (10d) for lower urinary tract infection**

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

Cette méta-analyse a comparé un traitement par céfadroxil avec un traitement par ampicilline chez des enfants avec une IVUB.



Les enfants étaient âgés de 8 mois à 11 ans. Le suivi était de 10 jours après le traitement.

La durée du traitement dans les deux bras de l'étude était de 10 jours. La dose de céfadroxil était de 25mg/kg/jour en une prise. L'ampicilline était administrée en 4 prises quotidiennes de 50 mg/kg/jour.

En Belgique, la posologie habituellement recommandée de céfadroxil est de 30 mg/kg/jour en 2 à 3 prises (d'après BAPCOC).

La méta-analyse n'a trouvé qu'une étude de petite taille qui étudiait cette comparaison, avec de sérieuses lacunes méthodologiques (randomisation, mise en aveugle et secret de l'attribution incertaines). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Un traitement par céfadroxil pendant 10 jours, versus traitement par ampicilline pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative en termes de symptômes persistants chez des enfants avec une IVUB. (*GRADE C (VERY LOW)*)

#### 7.1.2.2.1.2. Durée du traitement antibiotique

##### ***Dose unique versus traitement conventionnel de 10 jours***

###### **Single dose versus conventional 10 day treatment for lower urinary tract infection**

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie à dose unique avec une antibiothérapie conventionnelle de 10 jours chez des enfants avec une IVUB.

Les enfants étaient âgés de 1 an à 18 ans, et étaient toutes des filles. Le suivi variait entre 5 jours et 3 mois après le traitement.

Deux études comparaient une dose unique d'amoxicilline (dose maximum de 2,5 à 3 grammes) à une antibiothérapie conventionnelle de 10 jours (750-1.500 mg/jour en 3 prises). Une étude comparait une dose unique en intramusculaire d'amikacine sulfate à un traitement de 10 jours par sulfisoxazole.

La méta-analyse n'a trouvé que des études de faible taille qui examinaient cette comparaison, et ces études avaient des lacunes méthodologiques (randomisation, secret de l'attribution et mise en aveugle incertaines, pas d'analyse en intention de traiter). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Les auteurs de la synthèse méthodique Cochrane n'ont pas recommandé le traitement à dose unique pour les infections urinaires chez les enfants car ce traitement éliminait la bactériurie significativement moins efficacement qu'une antibiothérapie conventionnelle de 10 jours. Cependant, le groupe bibliographique n'a pas rapporté ce critère de jugement car le groupe bibliographique se focalisait sur les critères cliniques.

Une antibiothérapie à dose unique, versus antibiothérapie conventionnelle, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des symptômes persistants chez des enfants avec une IVUB. (*GRADE C (VERY LOW)*)

##### ***Dose unique versus traitement de courte durée (3-7 jours)***

###### **Single dose versus short course (3-7 days) for lower urinary tract infection**

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a

Cette méta-analyse comparait un traitement avec une dose unique d'un antibiotique avec une antibiothérapie de courte durée (3 à 5 jours) chez des enfants avec une IVUB.



Les enfants étaient âgés de 2 semaines à 12 ans.

Une étude comparait une dose unique de triméthoprime (6 mg/kg) avec un traitement par triméthoprime de 5 jours (6 mg/kg/jour en 2 prises) ; une autre étude comparait une dose unique de gentamycine en injection intramusculaire avec un traitement de 7 jours par un antibiotique adapté à la sensibilité du pathogène.

La méta-analyse n'a trouvé que deux études de petite taille qui étudiaient cette comparaison, et ces études avaient de sérieuses lacunes méthodologiques (secret de l'attribution et mise en aveugle incertaines). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Les auteurs de la synthèse méthodique Cochrane n'ont pas recommandé le traitement à dose unique pour les infections urinaires chez les enfants car il éliminait la bactériurie significativement moins efficacement qu'une antibiothérapie conventionnelle de 10 jours. Cependant, le groupe bibliographique n'a pas rapporté ce critère de jugement car le groupe bibliographique se focalisait sur les critères cliniques.

Une antibiothérapie à dose unique, versus antibiothérapie de courte durée (3 à 5 jours), ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences ou réinfections chez des enfants avec une IVUB. (GRADE C (VERY LOW))

#### ***Courte durée (3-7 jours) versus longue durée (10-14 jours)***

<b>Short course (3-7 days) versus long course (10 -14 days) treatment for lower urinary tract infection</b>
---

Bibliography: Cochrane Fitzgerald 2012a
---

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie de courte durée (3-7 jours) avec une antibiothérapie de longue durée (10 à 14 jours) chez des enfants avec une IVUB.

Les enfants étaient âgés de 6 mois à 15 ans. Le suivi allait de 10 jours à 8 mois après le traitement.

Les études étaient cliniquement hétérogènes, car le traitement donné était fort différent entre les études. Les antibiotiques donnés dans les études n'étaient pas nécessairement les mêmes dans les 2 bras de l'étude. Les antibiotiques donnés étaient : l'ampicilline, le sulfisoxazole, la céphalexine, la nitrofurantoïne, le pivmecillinam et le sulfaméthizol. Le sulfisoxazole, le pivmecillinam et le sulfaméthizol ne sont pas disponibles en Belgique.

Les études incluses dans cette méta-analyse avaient des lacunes méthodologiques (randomisation, secret de l'attribution et mise en aveugle incertaines). Ceci limite notre confiance dans ces résultats.

Une antibiothérapie de courte durée (3 à 7 jours), versus antibiothérapie de longue durée (10 à 14 jours), ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences ou réinfections chez des enfants avec une IVUB. (GRADE C (VERY LOW))

### 7.1.2.2.2. Pyélonéphrite

#### 7.1.2.2.2.1. Mode d'administration des antibiotiques

#### ***Antibiothérapie per os versus antibiothérapie IV suivi par thérapie per os (11 jours)***

<b>Oral versus IV followed by oral (11 days) antibiotic therapy for pyelonephritis in children</b>
--

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014
--



Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie per os avec une antibiothérapie IV, suivie d'une thérapie par voie orale pour la pyélonéphrite chez les enfants.

Les enfants étaient âgés de 1 mois à 16 ans, et le suivi allait de 6 à 12 mois.

Les antibiotiques per os employés dans ces études étaient : amoxicilline + acide clavulanique, céfixime et ceftibutène. Ces deux derniers antibiotiques ne sont pas sur le marché en Belgique.

Chez des enfants présentant une pyélonéphrite, une antibiothérapie par voie orale, versus antibiothérapie IV puis par voie orale :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du délai jusqu'à la disparition de la fièvre ou des lésions rénales persistantes à 6 – 12 mois. (*GRADE B*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative du nombre d'enfants avec une infection urinaire persistante après 72 heures ou de récurrence d'infection urinaire endéans les 6 mois. (*GRADE C*)

#### ***Dose unique parentérale et thérapie orale versus thérapie orale uniquement***

**Single dose IM ceftriaxone and oral therapy versus oral therapy alone for pyelonephritis in children**

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

Cette méta-analyse a comparé une dose unique d'antibiotique par voie parentérale (ceftriaxone intramusculaire) suivie d'antibiotiques per os (triméthoprime – sulfaméthoxazole) avec une antibiothérapie par voie orale uniquement (triméthoprime – sulfaméthoxazole) pour la pyélonéphrite chez les enfants.

Les enfants étaient âgés de 6 mois à 12 ans. Le suivi était d'un mois.

Pour la dose unique injectée en intramusculaire, une dose de 50 mg/kg était administrée. Le triméthoprime (dans le traitement triméthoprime – sulfaméthoxazole) était administré à une dose de 10mg/kg/jour en deux prises. La durée du traitement dans les deux bras de l'étude était 10 jours.

Cette synthèse méthodique n'a trouvé qu'une étude de petite taille, avec des lacunes méthodologiques, qui étudiait cette comparaison. Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Un traitement avec une dose unique de ceftriaxone en IM puis par triméthoprime-sulfaméthoxazole per os pendant 10 jours, versus uniquement le triméthoprime-sulfaméthoxazole per os pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des échecs de traitement après 48 heures de thérapie, des effets indésirables totaux ou des effets indésirables gastro-intestinaux chez des enfants présentant une pyélonéphrite. (*GRADE C*)

Il n'y a pas assez de données pour conclure si le traitement avec une dose unique de ceftriaxone en IM puis par triméthoprime-sulfaméthoxazole per os pendant 10 jours, versus uniquement triméthoprime-sulfaméthoxazole per os pendant 10 jours montre une différence statistiquement significative pour les récurrences d'infections urinaires endéans 1 mois chez des enfants présentant une pyélonéphrite. (*GRADE: Insufficient data*)

#### ***Antibiothérapie en dose unique parentérale versus antibiothérapie per os de 7-10 jours***

**Single dose of IV antibiotic versus 7-10 days oral therapy for pyelonephritis in children**

Bibliography: Cochrane Strohmeier 2014

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie en dose unique parentérale avec une antibiothérapie per os de 7-10 jours chez des enfants présentant une pyélonéphrite.

Les enfants étaient âgés de 2 semaines à 14 ans. Le suivi était de 6 semaines.



Les antibiotiques employés pour la dose unique en IV étaient la gentamicine et la céfotaxime.

Les antibiotiques employés pour le traitement per os étaient choisis d'après la sensibilité des pathogènes et étaient : le triméthoprime – sulfaméthoxazole, l'acide nalidixique, la nitrofurantoïne, la gentamicine, l'amoxicilline, le céfalexine et d'autres céphalosporines (non spécifiées).

La synthèse méthodique a trouvé deux études de très petites tailles, avec des lacunes méthodologiques, pour cette comparaison. Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Une antibiothérapie par dose unique IV, versus antibiothérapie par voie orale pendant 7 – 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'infections urinaires ou des réinfections endéans les 6 semaines chez des enfants présentant une pyélonéphrite. (GRADE C)

7.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

7.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

7.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Si les échantillons doivent être obtenus par cathétérisation (comme recommandé par AAP UTI 2011 et NHG UTI 2013 en cas d'échec d'un "clean catch"), NHG UTI 2013 recommande de référer au pédiatre.

BAPCOC 2012 recommande de consulter un spécialiste, à l'exception d'une première infection urinaire chez des filles de plus de 5 ans. Des infections urinaires récurrentes doivent amener à consulter un spécialiste.

NHG UTI 2013 recommande de référer les nouveaux-nés (<1 mois), les enfants gravement malades, ou qui ne s'améliorent pas endéans les 48 heures, dans le cas d'une masse palpable dans l'abdomen, dans le cas d'une récurrence, ou d'une infection par un autre pathogène qu'E. Coli.

7.1.4.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

7.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

7.1.5.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

L'analyse des guides de pratique par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



## 7.1.5.2. Que disent les études ?

### 7.1.5.2.1. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement

#### 7.1.5.2.1.1. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement chez des enfants à risque d'infections urinaires récidivantes

<b>Antibiotic prophylaxis versus placebo/no treatment in children at risk of recurrent urinary tract infection</b>
--

Bibliography: Williams 2011
-----------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie prophylactique avec un placebo ou aucun traitement chez des enfants à risque d'infections urinaires récidivantes.

Des enfants depuis la naissance à 18 ans étaient inclus dans les études et étaient suivis pendant 6 à 12 mois.

Les antibiotiques employés par les études étaient : triméthoprim + sulfaméthoxazole, amoxicilline + acide clavulanique, triméthoprim, sulfaméthoxazole, ou nitrofurantoïne. Ils étaient donnés quotidiennement pour une durée allant de 10 semaines à 12 mois.

Pour les résultats de l'antibiothérapie prophylactique versus aucun traitement chez les enfants avec un reflux vésico-urétéral, le groupe bibliographique réfère à une méta-analyse plus récente, décrite dans la section suivante (voir 7.1.5.2.1.2.).

Chez des enfants à risque d'infections urinaires récidivantes, avec ou sans reflux vésico-urétéral, une antibiothérapie prophylactique d'au moins 10 semaines, versus placebo ou aucun traitement :

- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'infections urinaires symptomatiques. (*GRADE C*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des effets indésirables. (*GRADE C (VERY LOW)*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. (*GRADE B*)

#### 7.1.5.2.1.2. Antibiothérapie prophylactique versus placebo ou aucun traitement chez des enfants avec reflux vésico-urétéral (RVU)

<b>Prophylactic treatment with antibiotics versus placebo or no treatment in children with VUR</b>
--

Bibliography: Wang 2015
-------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie prophylactique avec un placebo ou aucun traitement chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral (RVU).

Les enfants inclus étaient âgés de 0 mois à 18 ans. Le suivi était de 1 à 3 ans.

Les antibiotiques employés dans les études étaient : triméthoprim + sulfaméthoxazole, nitrofurantoïne, triméthoprim, et amoxicilline + acide clavulanique. Ils étaient administrés en continu pendant 1 à 3 ans.

Chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral, une antibiothérapie prophylactique, versus placebo ou aucun traitement :

- **diminue** de façon statistiquement significative les infections urinaires avec fièvre ou symptomatiques. (*GRADE C*)



- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour les nouvelles cicatrices rénales. (*GRADE B*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour les effets indésirables. (*GRADE A*)

Une RCT de petite taille (Hari 2015) a comparé une antibiothérapie prophylactique avec le cotrimoxazole pendant 12 mois à un placebo chez 93 enfants avec un RVU. Elle a été publiée après la date limite de recherche de la méta-analyse, dont elle confirme les résultats : une **réduction** statistiquement significative de la proportion des patients qui développe une infection urinaire symptomatique et **pas de différence** pour les cicatrices rénales.

### 7.1.5.2.2. Antibiotique A versus antibiotique B

#### 7.1.5.2.2.1. Nitrofurantoïne versus cotrimoxazole chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes

<b>Prophylactic nitrofurantoin versus cotrimoxazole in children at risk for recurrent urinary tract infection</b>
---

Bibliography: Williams 2011
-----------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie prophylactique par nitrofurantoïne avec une antibiothérapie prophylactique par cotrimoxazole chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes.

Les enfants inclus étaient âgés de 3 mois à 12 ans.

Les traitements étaient de 6 mois dans les deux cas. Le triméthoprim + sulfaméthoxazole (TMP-SMX) était administré à une dose de 2 mg/kg/jour, et la nitrofurantoïne à dose de 1-2 mg/kg/jour.

Cette synthèse n'a trouvé qu'une seule étude de petite taille avec de sérieuses lacunes méthodologiques (pas d'informations ou incertitude de la méthode de randomisation, sur le secret de l'attribution, sur la mise en aveugle, perte de suivi ou abandons). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Une antibiothérapie prophylactique par nitrofurantoïne pendant 6 mois, versus triméthoprim + sulfaméthoxazole, **diminue** de façon statistiquement significative des récurrences d'infections urinaires symptomatiques chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes avec ou sans reflux vésico-urétéral. (*GRADE C*)

#### 7.1.5.2.2.2. Cotrimoxazole versus céfadroxil chez les enfants à risque d'infections urinaires récurrentes

<b>Prophylactic cotrimoxazole versus cephadroxil in children at risk for recurrent urinary tract infection</b>
--

Bibliography: Williams 2011
-----------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie prophylactique par céfadroxil avec une thérapie par cotrimoxazole chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes.

Aucun des enfants inclus n'avait de reflux vésico-urétéral. Ils ont été suivis pendant 6 mois. Les deux traitements ont duré 3 mois.

Cette revue n'a trouvé qu'une seule étude de petite taille avec de sérieuses lacunes méthodologiques (méthode de randomisation incertaine ou non rapportée, non effectuée en aveugle). Ceci limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.



Une antibiothérapie prophylactique par cotrimoxazole pendant 3 mois, versus céfadroxil pendant 3 mois, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des récurrences d'infections urinaires symptomatiques chez des enfants sans reflux vésico-urétéral. (*GRADE C (VERY LOW)*)

7.1.5.2.2.3. Nitrofurantoïne versus triméthoprim chez les enfants à risque d'infections urinaires récurrentes

<b>Prophylactic nitrofurantoin versus trimethoprim in children at risk for recurrent urinary tract infection</b>
--

Bibliography: Williams 2011
-----------------------------

Cette méta-analyse a comparé une antibiothérapie prophylactique par nitrofurantoïne avec une thérapie par triméthoprim chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes.

Les enfants étaient âgés de 1 à 14 ans. Le suivi était de 6 mois.  
Les deux traitements ont duré 6 mois.

La nitrofurantoïne était administrée à une dose de 1-1,5 mg/kg/jour et le triméthoprim à 3 mg/kg/jour.

Cette revue n'a trouvé qu'une seule étude de petite taille avec de sérieuses lacunes méthodologiques (méthode de randomisation incertaine, notification sélective des critères de jugement), ce qui limite fortement la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Une antibiothérapie prophylactique par nitrofurantoïne pendant 6 mois, versus triméthoprim pendant 6 mois, **augmente** de façon statistiquement significative les effets indésirables chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes, avec ou sans reflux vésico-urétéral. (*GRADE C*)

7.1.5.2.3. Durée de l'antibiothérapie prophylactique chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes

<b>Urinary tract infection in children: recurrent infections</b>
--

Bibliography: Larcombe 2015
-----------------------------

Une recherche a été effectuée pour trouver les RCTs et quasi-RCTs où différentes durées d'antibiothérapie prophylactique étaient comparées chez des enfants à risque d'infections urinaires récurrentes.

Aucune RCT ou quasi-RCT n'a rencontré les critères d'inclusion.

## 7.1.6. Traitement non-antibiotique (AAP UTI 2011, BAPCOC 2012, NHG UWI 2013)

Seul le GPC NHG UWI 2013 donne des informations sur les traitements non-antibiotiques. Il recommande d'informer sur le fonctionnement des muscles pelviens et d'expliquer la meilleure façon pour un enfant d'uriner (position sur la toilette, pas de pression sur le ventre) afin d'être certain de vidanger complètement la vessie.



## 7.2. Avis de l'expert (Frère 2016)

### 7.2.1. Méthodes de prélèvement d'urine et diagnostic d'une infection urinaire selon l'expert

L'infection des voies urinaires hautes ou basses est une infection fréquente chez l'enfant. Dans les premiers mois de vie, l'infection est plus fréquente chez les garçons, ensuite, après 6 mois de vie, la tendance s'inverse et l'infection est plus fréquente chez les filles. Cette tendance se maintient durant toute l'enfance et l'adolescence.

L'infection se définit comme la présence d'une pyurie et d'une bactériurie accompagnées généralement de symptômes urinaires. L'ensemble des recommandations ou guides de pratique clinique consulté recommande la réalisation d'une analyse et d'une culture d'urine (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012) dans la population pédiatrique. La première permet de poser un diagnostic probabiliste et la seconde de le confirmer (Gauthier 2012).

Il est important de poser un diagnostic précis pour améliorer la prise en charge, éviter les traitements et explorations inutiles, et, ne pas omettre un autre diagnostic différentiel.

#### 7.2.1.1. Méthodes de prélèvement

En pédiatrie, le challenge est d'obtenir un prélèvement de qualité chez les enfants incontinents. En effet, certaines méthodes sont grevées d'un taux significatif de contamination rendant l'interprétation des résultats difficile.

##### 7.2.1.1.1. Ponction sus-pubienne

Cette méthode est reconnue comme la méthode de choix chez les jeunes nourrissons non continents, en particulier ceux de moins de 6 mois et chez les garçons (Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015). Sa spécificité est très élevée (99%) et son taux de contamination faible : 1% (Gauthier 2012, Stein 2015). Pratiquement, il faut attendre 20 à 30 minutes après une miction pour réaliser la procédure. L'assistance de l'échographie est à encourager car elle augmente le taux de succès de celle-ci (Gauthier 2012, Stein 2015). Compte tenu de ce fait, elle est difficilement réalisable en dehors d'un milieu spécialisé.

L'infection est confirmée par cette méthode quand la culture revient positive pour une bactérie Gram négatif (GN) quel que soit le décompte, ou >100 bactéries Gram positif/mL.

##### 7.2.1.1.2. Cathétérisme vésical

Cette méthode est une alternative à la ponction sus-pubienne. Le risque de contamination est cependant plus élevé, de l'ordre de 15% (Collard 2014, Gauthier 2012), notamment chez les nourrissons de moins de 6 mois.

L'infection est confirmée à 95% si la culture revient positive pour une seule bactérie à  $100 \times 10^3$ /mL (Gauthier 2012). Certains auteurs sont d'avis qu'un décompte de  $>50 \times 10^3$ /mL d'une seule bactérie est significatif (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Un décompte moindre est généralement le signe d'une contamination à moins que le germe identifié ne soit très pathogène, tel *P. aeruginosa*. La culture de plusieurs germes signe une contamination (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015).



### 7.2.1.1.3. Mit-jet / clean catch

L'obtention d'un échantillon d'urine à mi-jet est la méthode de choix chez les enfants continents. Elle peut également être utilisée chez les enfants incontinents, comme le recommande le collège des médecins généralistes hollandais, entre autres. En pratique, il est utile de donner à boire à l'enfant, puis, de rincer ou de tamponner la région génitale à l'eau et enfin de patienter jusqu'à ce que l'enfant urine afin d'attraper « au vol » un échantillon à mi-jet dans un contenant stérile (NHG 2013). Cette méthode peut donc être longue et nécessiter plusieurs essais. Ceci la rend donc inappropriée dans les cas de sepsis.

Il est indispensable de réaliser deux cultures avant d'instaurer un traitement. En effet, le diagnostic d'infection urinaire est confirmé si deux cultures d'urine prélevée à mi-jet reviennent positives pour un seul germe à  $>100 \times 10^3/\text{mL}$  (Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012).

### 7.2.1.1.4. Sac collecteur

Cette méthode est non-invasive et donc largement privilégiée par de nombreux praticiens. Malheureusement, elle est entachée d'un taux de contamination pouvant atteindre  $>40\%$  et d'une spécificité faible de  $70\%$ . Une urine collectée par sachet ne peut pas prouver une infection urinaire, mais un test négatif sur un tel échantillon permet d'exclure une infection urinaire (NHG 2013). Une suspicion d'infection urinaire basée sur l'analyse d'un échantillon collecté sur un sac doit être confirmée par une autre méthode telle un « clean catch » ou une méthode invasive.

## 7.2.1.2. Diagnostic

### 7.2.1.2.1. Analyse d'urine

On recherchera la présence de nitrites et/ou de leucocyte estérase (LE) sur la bandelette/tigette urinaire, et, la présence de leucocytes (GB) et/ou de bactéries sur le sédiment (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012). La présence de LE  $>1+$  et/ou de nitrites + évoquent une infection, de même que la présence de  $>25$  GB/ $\mu\text{L}$  et de  $>2.800$  bactéries/ $\mu\text{L}$ .

Toutes les méthodes de prélèvement peuvent être utilisées pour réaliser une tigette urinaire ou un sédiment (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Williams 2010), à l'exception de l'obtention sur compresses pour le sédiment (risque de lyse cellulaire) (Collard 2014). On interprétera toujours le résultat en fonction de la méthode de prélèvement utilisée.

**Tableau 7.** Sensibilité et spécificité de certains tests de l'analyse d'urine adaptées de l'article de Williams et al (Williams 2010)

Test	Sensibilité en % (IC)	Spécificité en % (IC)
Nitrite	49 (41-57)	98 (96-99)
Leucocyte estérase	79 (73-84)	87 (80-92)
Leucocyte estérase et Nitrite	45 (30-61)	98 (96-99)
Leucocytes (microscopie)	74 (67-80)	86 (82-90)
Bactéries (microscopie)	88 (75-94)	92 (83-96)

### 7.2.1.2.2. Culture d'urine

Une culture quantitative de l'urine est indispensable pour confirmer le diagnostic d'infection urinaire. Dès lors, toute analyse d'urine anormale devra être confirmée par une culture (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). L'interprétation du résultat de celle-ci



dépend de la méthode d'obtention de l'échantillon. L'urine obtenue par sac collecteur ne devrait pas être cultivée.

**Tableau 8.** Positivité de la culture d'urine selon la méthode utilisée

Méthode	Seuil de positivité UFC/mL d'urine <sup>†</sup>	Contamination <sup>‡</sup>
Ponction sus-pubienne	1 BGN ou >100 BGP	Plusieurs germes ?
Cathétérisme vésical	>50-100 x10 <sup>3</sup>	< 50 x10 <sup>3</sup>
Urine mi-jet*	>100 x10 <sup>3</sup>	< 100 x10 <sup>3</sup>
Sac collecteur	Non indiqué	/

<sup>†</sup>Le seuil de positivité est décrit comme la présence d'un uro-pathogène unique en quantité variable selon la méthode

\*Cette méthode requiert deux prélèvements positifs

<sup>‡</sup>La présence de plusieurs germes doit toujours évoquer une contamination

BGN = bactérie Gram négatif ; BGP = bactérie Gram positif.

## 7.2.2. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

### 7.2.2.1. Cystite

La cystite ou infection urinaire basse se présente de façon différente selon l'âge.

L'enfant de plus de 5-6 ans se plaint habituellement de symptômes urinaires tels des urgences mictionnelles, une dysurie ou une pollakiurie. Parfois, des douleurs abdominales sus-pubiennes sont présentes (Stein 2015). La fièvre ne fait généralement pas partie du tableau clinique. Les parents mentionnent parfois des urines malodorantes, une hématurie ou la survenue « d'accidents » chez une enfant continent.

Chez le nourrisson et l'enfant d'âge pré-scolaire, les symptômes sont souvent frustrés. On peut observer de l'anorexie, de l'irritabilité, des vomissements, un ictère cholestatique ou un retard de croissance pondérale. De nouveau, la fièvre est généralement absente.

Face à ces présentations cliniques, il sera utile de prescrire un antibiotique si l'analyse d'urine évoque le diagnostic d'infection urinaire (Stein 2015, BAPCOC 2012). En d'autres termes, si on observe la présence de LE et de nitrites, ce qui a une sensibilité élevée. Par contre, l'absence de ces deux facteurs est fortement spécifique pour exclure une infection. La présence d'une pyurie et d'une bactériurie est fortement suggestive d'une infection, la bactériurie seule est plus sensible que la pyurie isolée (Stein 2015).

La cystite doit être cependant différenciée de la bactériurie asymptomatique pour laquelle aucun traitement n'est indiqué (Stein 2015). Celle-ci se définit comme une culture d'urine positive pour un seul pathogène urinaire à 10<sup>5</sup> UFC/mL, chez un enfant qui ne présente aucun symptôme urinaire ou évocateur d'une atteinte urinaire au moment du diagnostic. En effet, dans la population féminine, on n'observe pas de différence significative sur la survenue de cystite ou de pyélonéphrite, ou sur la croissance rénale, avec ou sans traitement (Fitzgerald 2012b). De plus, une étude prospective ne montre pas la survenue d'épisodes infectieux dans une population pédiatrique mixte (Stein 2015). Elle ne doit donc être ni dépistée, ni traitée à l'exception d'une situation pré-opératoire (Stein 2015).



### 7.2.2.1.1. Efficacité du traitement ?

Un traitement antibiotique devrait être prescrit dès l'obtention du résultat pathologique de l'analyse d'urine. En effet, plus le traitement antibiotique est précoce, moins il y a de risque de bactériémie, d'envahissement du tissu rénal en phase aiguë et de cicatrice rénale (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015, BAPCOC 2012).

#### 7.2.2.1.1.1. Taux de guérison clinique

Le pronostic à court terme pour un enfant en bonne santé est excellent. Le taux de récurrence est augmenté en présence d'un reflux vésico-urinaire et en fonction du grade du reflux. Plus celui-ci est sévère, plus le taux de récurrence augmente, surtout dans les premiers mois après l'épisode infectieux (Wald 2014).

#### 7.2.2.1.1.2. Prévention des complications

Comme exprimé plus haut, un traitement antibiotique précoce prévient la survenue d'une bactériémie, d'une pyélonéphrite ou encore de cicatrice rénale (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Il faut mentionner que la présence d'anomalie des voies urinaires favorise la survenue de cicatrice rénale (Wald 2014).

### 7.2.2.1.2. Sécurité du traitement ?

Il y a peu d'effet adverse lié à l'antibiothérapie, pour autant que les règles de prescription en termes de doses et de choix soient respectées pour une population pédiatrique. La balance bénéfice-risque est nettement en faveur de l'instauration du traitement antimicrobien (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

### 7.2.2.1.3. Tolérance du traitement ?

Elle est généralement très bonne (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

## 7.2.2.2. Pyélonéphrite

La pyélonéphrite ou infection urinaire haute se présente de façon différente selon l'âge. Un état fébrile sans foyer infectieux clair doit faire évoquer ce diagnostic chez les nourrissons. Chez l'enfant plus grand, des signes d'atteintes urinaires associés à des douleurs lombaires, un punch rénal positif ou encore de la fièvre sont généralement présents. Les symptômes d'infection urinaire basse peuvent également faire partie du tableau.

Des facteurs de risques d'infection ont été identifiés chez l'enfant fébrile (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011). Chez la fille, la probabilité d'infection est  $\leq 2\%$ , en présence de maximum 2 facteurs de risques. Chez le garçon circoncis, la probabilité d'infection est  $\leq 2\%$  si maximum 3 facteurs de risques sont présents. Chez le garçon non circoncis, la probabilité d'infection urinaire est  $>1\%$  même en l'absence de facteur de risque. La probabilité d'infection urinaire est forte si la probabilité est  $>2\%$ .



**Tableau 9.** Facteur de risque individuel d'infection urinaire chez l'enfant fébrile (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011)

Fille	Garçon
Race caucasienne	Race autre qu'Africaine
< 12 mois	Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Fièvre évoluant depuis > 24 heures
Fièvre évoluant depuis > 2 jours	Absence d'autre étiologie/source d'infection
Absence d'autre étiologie/source d'infection	Non circoncis : probabilité d'infection > 1%

Toute suspicion anamnestique et/ou clinique doit être renforcée par les résultats de l'analyse d'urine. Un traitement antibiotique sera débuté si l'analyse d'urine est perturbée et évoque le diagnostic (Stein 2015, BAPCOC 2012). L'indication et le choix de l'antibiothérapie doivent être revus à la lumière des résultats de la culture d'urine.

#### 7.2.2.2.1. Efficacité du traitement ?

Un traitement antibiotique devrait être prescrit dès l'obtention du résultat pathologique de l'analyse d'urine. En effet, plus le traitement antibiotique est précoce, moins il y a de risque de bactériémie, d'envahissement du tissu rénal en phase aiguë et de cicatrice rénale (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Gauthier 2012, Stein 2015, BAPCOC 2012). Par ailleurs, un enfant septique doit être référé et peut nécessiter de recevoir des antibiotiques IV même en l'absence d'échantillon d'urine disponible, mais cette prise en charge sort du cadre de ce document.

##### 7.2.2.2.1.1. Choix de la voie d'administration

Plusieurs études reprises dans une méta-analyse Cochrane récente ne démontrent pas de différence significative entre l'administration d'un traitement antibiotique per os (PO) versus un traitement initialement IV puis poursuivi en PO (Strohmeier 2014), différence en termes de durée des symptômes, récurrence d'infection endéans les 6 mois et de survenue de séquelles rénales persistantes à 6-12 mois.

Cependant, dans certaines circonstances, on ne considère pas judicieux de traiter un enfant atteint d'une infection urinaire fébrile par voie orale immédiatement (voir point 7.2.5.2.).

Dans la méta-analyse Cochrane de Strohmeier et coll. (Strohmeier 2014), une dose unique d'antibiotique par voie parentérale suivie d'antibiotiques PO, a été comparée à une antibiothérapie PO uniquement, pour traiter une pyélonéphrite chez l'enfant de 6 mois à 12 ans. Cette synthèse méthodique ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux options, en termes d'échecs de traitement après 48 heures de thérapie, d'effets indésirables totaux ou gastro-intestinaux. Il n'y a pas assez de données pour conclure si une différence statistiquement significative existe entre les deux options pour les récurrences d'infections urinaires endéans le mois. Cette méta-analyse a également comparé une antibiothérapie en dose unique IV avec une antibiothérapie PO de 7-10 jours chez des enfants 2 semaines à 14 ans avec pyélonéphrite. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux options en termes de récurrences d'infections urinaires ou des réinfections endéans les 6 semaines. Cependant, dans un cas comme dans l'autre, le degré de preuve est faible, et, il n'est donc pas recommandé, si la voie d'administration IV est initialement choisie, d'administrer une dose unique IV, qu'elle soit suivie ou non d'antibiotiques oraux.

La voie d'administration de première intention est donc la voie orale, sauf dans les situations explicitées au point 7.2.5.2.



#### 7.2.2.2.1.2. Taux de guérison clinique

Le pronostic à court terme pour un enfant en bonne santé est excellent. Le taux de récurrence est augmenté en présence d'un reflux vésico-urinaire et en fonction du grade du reflux. Plus celui-ci est sévère, plus le taux de récurrence augmente, surtout dans les premiers mois après l'épisode infectieux (Wald 2014).

La fièvre disparaît, généralement, chez 90% des patients endéans 24 à 48 heures d'antibiothérapie. De même, la pyurie disparaît dans les 3-4 jours et l'urine redevient habituellement stérile après 24 heures (Stein 2015). Il n'est cependant pas recommandé de contrôler l'analyse d'urine.

#### 7.2.2.2.1.3. Prévention des complications

Comme exprimé plus haut, un traitement antibiotique précoce prévient la survenue d'une bactériémie, d'une pyélonéphrite ou encore de cicatrice rénale (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015). Il faut mentionner que la présence d'anomalie des voies urinaires favorise la survenue de cicatrice rénale (Wald 2014).

#### 7.2.2.2.2. Sécurité du traitement ?

Il y a peu d'effet adverse lié à l'antibiothérapie, pour autant que les règles de prescription en termes de doses et de choix soient respectées pour une population pédiatrique. La balance bénéfico-risque est nettement en faveur de l'instauration du traitement antimicrobien (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

#### 7.2.2.2.3. Tolérance du traitement ?

Elle est généralement très bonne (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015, BAPCOC 2012).

### 7.2.3. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

#### 7.2.3.1. Cystite

Le choix de l'antibiothérapie empirique est idéalement guidé par l'écologie locale des uropathogènes. Le taux de résistance des E. coli isolés dans des spécimens urinaires augmente. Des études réalisées en Belgique notamment, démontrent une sensibilité diminuée de l'E. Coli pour l'ampicilline (62-63%), et, une meilleure sensibilité pour la céfuroxime (82-83%) ou la nitrofurantoïne (95-100%) (De Backer 2008, van der Donk 2012, Vanhoof 2001).

L'étude de revue Cochrane ne démontre pas de différence significative, en termes de résolution des symptômes et/ou de survenue de récurrences, chez les enfants >6 mois, entre l'administration de triméthoprime + sulfaméthoxazole (TMP-SMX) versus de triméthoprime seul, ou encore, entre l'administration d'ampicilline versus céfadroxil (Fitzgerald 2012a).

Sur base de l'écologie locale, deux protocoles belges et les guides de pratique européens recommandent la prescription de :

- Céfuroxime axétil 30 à 45 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO

Les alternatives sont :

- amoxicilline-clavulanate 45 à 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO
- triméthoprime + sulfaméthoxazole 6-8 mg/kg/jour en 2 doses PO
- nitrofurantoïne 5 mg/kg/jour en 2 doses PO (contre-indiquée si insuffisance rénale).



L'antibiothérapie sera adaptée sur base des résultats de cultures.

La ciprofloxacine peut être utilisée en pédiatrie à raison de 20-40 mg/kg/jour en 2 doses PO, mais elle constitue un deuxième voire troisième choix, en l'absence d'une autre alternative.

### 7.2.3.2. Pyélonéphrite

Le choix de l'antibiothérapie empirique est idéalement guidé par l'écologie locale des uropathogènes. Comme évoqué plus haut, elle est très variable d'une région à l'autre.

De plus, tout traitement empirique devra être ré-évalué à la lumière du résultat de la culture d'urine et de la sensibilité du pathogène identifié.

Sur base de l'écologie locale, deux protocoles belges et les guides de pratique européens (Collard 2014, Godefroid 2013, Stein 2015) recommandent la prescription de :

- Céfuroxime axétil 30 à 45 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO

Les alternatives sont :

- amoxicilline-clavulanate 45 à 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO
- triméthoprime + sulfaméthoxazole 6-8 mg/kg/jour en 2 doses PO
- céfadroxil - si sensible 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses PO.

La nitrofurantoïne n'est pas une alternative acceptable en cas de pyélonéphrite. En effet, même si cet agent est excrété dans les voies urinaires, les concentrations sériques n'atteignent pas toujours un taux thérapeutique. Les concentrations sériques et parenchymateuses obtenues peuvent donc être insuffisantes pour traiter une pyélonéphrite (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011).

L'antibiothérapie sera adaptée sur base des résultats de cultures.

La ciprofloxacine peut être utilisée en pédiatrie à raison de 20-40 mg/kg/jour en 2 doses PO, mais elle constitue un deuxième voire troisième choix, en l'absence d'une autre alternative.

## 7.2.4. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

### 7.2.4.1. Cystite

Pour les doses et fréquences préconisées par l'expert, voir question B ci-dessus.

L'administration d'une dose unique d'antibiotique, versus traitement standard de 10 jours ou traitement court de quelques jours, a été étudiée chez l'enfant. Cette option thérapeutique semble être moins efficace sur l'élimination de la bactériurie (Fitzgerald 2012a). Les guides de pratique européens font mention d'un avantage à traiter pendant >2 jours (Stein 2015). La méta-analyse Cochrane ne démontre pas de différence significative, en termes de survenue de récurrences ou de réinfections, chez les enfants >6 mois, entre l'administration d'un traitement court (3-7 jours) versus traitement long (10-14 jours) (Fitzgerald 2012a). Un traitement de moins de 7 jours serait donc acceptable pour un enfant âgé de plus de 6 mois, mais les preuves sont classifiées comme faibles. La durée de traitement retenue est donc de 7 jours.

### 7.2.4.1. Pyélonéphrite

Pour les doses et fréquences préconisées par l'expert, voir à la question B ci-dessus.



La durée totale du traitement antibiotique devrait être comprise entre 7 et 14 jours. Les guides de pratique américains font mention d'un désavantage à traiter durant une courte durée, à savoir 1 à 3 jours (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015).

La durée habituellement retenue est de 10 jours, mais il n'y a pas de preuves formelles de l'avantage de traiter 7 versus 10 versus 14 jours.

La voie d'administration de première intention est donc la voie orale, sauf dans les situations explicitées au point 7.2.5.2.

7.2.5. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

### 7.2.5.1. Cystite

Les enfants âgés de moins de 3 mois ne seront pas traités en ambulatoire (NHG 2013, Stein 2015).

### 7.2.5.2. Pyélonéphrite

Chez l'enfant fébrile avec faible risque d'infection urinaire, une attitude attentiste et un suivi rapproché peuvent être tout à fait acceptables, pour autant que le suivi soit possible et que le parent/tuteur comprenne la démarche.

Dans certaines circonstances, l'enfant n'est pas éligible pour bénéficier d'un traitement oral en première intention. Il est recommandé de débiter le traitement par une antibiothérapie IV dans les conditions suivantes:

#### 7.2.5.2.1. Facteurs de risque d'infection sévère

- Enfant âgé de moins de 2-3 mois (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Stein 2015)
- Enfant avec signe d'uro-sepsis (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015)
- Greffé rénal (Collard 2014)

#### 7.2.5.2.2. Faisabilité de la méthode (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)

- Présence de vomissement
- Incapacité à prendre le traitement oral ou non compliance suspectée
- Absence de fiabilité du parent/tuteur
- Impossibilité de réaliser un suivi

#### 7.2.5.2.3. Risque d'infection à germes résistants (NHG 2013, Collard 2014, Godefroid 2013, Gauthier 2012, Stein 2015)

- Récidive d'infection <6 mois
- Antécédent d'anomalie des voies urinaires (uropathie dilatée ou vessie neurologique)
- Antibiothérapie récente <2 semaines
- Chirurgie des voies urinaires <4 semaines



Par ailleurs, tout enfant avec antécédent d'infection urinaire fébrile doit être évalué rapidement lors d'un épisode fébrile subséquent, afin d'exclure une récurrence. En effet, il est important de débiter un traitement rapidement en cas de récurrence, ce traitement précoce permet de limiter la survenue de lésions rénales par rapport à un traitement tardif. De plus, le risque de cicatrice rénale augmente avec le nombre de récurrences (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011).

## 7.2.6. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

### 7.2.6.1. Cystite

- Il sera utile de référer l'enfant pour réaliser une analyse d'urine par cathétérisme ou ponction sus-pubienne, en cas d'échec d'obtention d'un échantillon mi-jet propre (NHG 2013).
- Le très jeune nourrisson.
- Tout enfant qui présente une infection urinaire devrait bénéficier de la réalisation d'une échographie des voies urinaires et rénale, afin d'exclure la présence d'un reflux vésico-urinaire ou d'une pathologie obstructive (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). En cas d'échographie anormale, l'enfant devra être référé en pédiatrie voire en néphro-pédiatrie.
- En cas d'évolution défavorable, il devra être référé en milieu spécialisé.

### 7.2.6.2. Pyélonéphrite

- Il est nécessaire de référer tout enfant qui n'est pas éligible à recevoir un traitement oral en première intention, voir point 7.2.5.2. En particulier, un enfant présentant un état septique devrait être référé avant même de débiter l'investigation.
- Il sera utile de référer l'enfant pour réaliser une analyse d'urine par cathétérisme ou ponction sus-pubienne, en cas d'échec d'obtention d'un échantillon mi-jet propre (NHG 2013).
- En cas d'évolution défavorable, essentiellement si l'enfant reste fébrile après 48 heures de traitement, ou, si la tolérance et/ou la compliance au traitement oral est faible.
- Tout enfant qui présente une infection urinaire devrait bénéficier de la réalisation d'une échographie des voies urinaires et rénale, afin d'exclure la présence d'une anomalie obstructive (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011, NHG 2013, Stein 2015). En cas d'échographie anormale, l'enfant devra être référé en pédiatrie ou en néphro-pédiatrie afin d'élargir le bilan.
- L'imagerie devra probablement être complétée par une cystographie et/ou une scintigraphie au DMSA (dimercaptosuccinic acid) si anomalie à l'échographie. Cela requiert un avis pédiatrique voire néphro-pédiatrique.
- Tout enfant ayant présenté une infection urinaire devrait être investigué à la recherche de troubles mictionnels et/ou de constipation, facteurs de risques de récurrence. Il doit également pouvoir bénéficier de conseils dans ce sens.
- Tout enfant avec antécédent d'infection urinaire fébrile doit être évalué rapidement lors d'un épisode fébrile subséquent, afin d'évaluer la possibilité d'une récurrence. Si elle est présente, un traitement précoce devra être instauré (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011). Il doit donc pouvoir bénéficier d'une analyse d'urine lors d'un état fébrile.

## 7.2.7. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Tout enfant ayant présenté une infection urinaire devrait être investigué à la recherche de troubles mictionnels et/ou de constipation, facteurs de risques de récurrence. Il doit également pouvoir bénéficier de conseils dans ce sens, à savoir lutte contre la constipation, correcte vidange de la vessie



grâce à l'administration d'information sur le fonctionnement des muscles pelviens et de conseils sur la meilleure façon d'uriner (NHG 2013).

Le risque de récurrence d'infection urinaire varie, chez l'enfant, entre 10 et 30% après un premier épisode. Afin d'éviter la survenue de cicatrices rénales, certains praticiens prescrivent une antibioprophylaxie chez les enfants qui présentent des épisodes récurrents. Une méta-analyse Cochrane a évalué la pertinence de prescrire une antibio-prophylaxie chez ces enfants avec infections récurrentes. L'étude a comparé l'administration d'une antibiothérapie prophylactique durant au moins 10 semaines avec un placebo ou aucun traitement, chez des enfants de 0 à 18 ans, à risque d'infections urinaires récidivantes. Les résultats ne montrent pas de différence statistiquement significative sur la survenue de récurrences symptomatiques, tant chez des enfants avec ou sans reflux vésico-urétéral que chez des enfants sans reflux vésico-urétéral. Les auteurs concluent donc que les données permettant d'appuyer cette pratique sont faibles (Williams 2011). D'autres études ont évalué cette pratique et obtiennent les mêmes conclusions (Gauthier 2012).

Par contre, chez les enfants qui présentent un RVU, la « Swedish reflux study » a démontré l'effet bénéfique de la prophylaxie antibiotique chez les filles de moins de 2 ans et avec RVU de grade III à V. On observe une diminution des récurrences et une diminution des nouvelles cicatrices rénales (Gauthier 2012, Stein 2015). L'étude RIVUR a également montré un bénéfice en termes de diminution des récurrences chez les enfants avec RVU (Gauthier 2012, Stein 2015). Enfin, une méta-analyse Cochrane a comparé une antibiothérapie prophylactique avec un placebo ou aucun traitement, chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral, âgés de 0 mois à 18 ans. Les résultats montrent une diminution statistiquement significative des infections urinaires avec fièvre ou symptomatiques dans le groupe traité, mais ne montrent pas de différence statistiquement significative pour les nouvelles cicatrices rénales, ni pour la survenue d'effets secondaires chez des enfants avec un reflux vésico-urétéral (Wang 2015).

Il semble donc utile d'administrer une prophylaxie aux enfants qui présentent un RVU de grade III à V, essentiellement pour prévenir les récurrences. Les traitements préférés pour la prophylaxie sont (Stein 2015) :

- triméthoprim 1-2 mg/kg/jour, non recommandé chez l'enfant de moins de 6 semaines
- triméthoprim + sulfaméthoxazole 1-2 mg/kg/ de triméthoprim, non recommandé l'enfant de moins de 2 mois
- nitrofurantoïne 1-2 mg/kg/jour, non recommandé l'enfant de moins de 3 mois
- céphalosporine de première génération, pas de limite d'âge.

Par ailleurs, certaines études se sont attardées au potentiel effet du jus de canneberge pour prévenir les infections urinaires. Sa consommation pourrait avoir un effet sur le nombre de récurrences et l'utilisation subséquente d'antibiotiques (Stein 2015).

## 7.3 Conclusion du jury

### 7.3.1. Décisions du jury relatives au diagnostic des infections des voies urinaires

Pour établir un diagnostic d'infection des voies urinaires (IVU) chez les enfants, il est nécessaire de procéder à un examen urinaire.

Chez les nourrissons, il est difficile de faire la distinction entre une IVU haute ou basse.

Chez le nourrisson et l'enfant d'âge pré-scolaire, les symptômes d'une infection des voies urinaires sont souvent frustes. On peut observer de l'anorexie, de l'irritabilité, des vomissements et un retard



de croissance pondérale. La fièvre peut être absente, surtout chez le tout jeune enfant. On peut toutefois suspecter ce diagnostic en cas de fièvre sans focus particulier.

Pour les enfants plus âgés, on fait la différence entre la cystite (sans fièvre) et la pyélonéphrite (infection rénale avec invasion tissulaire).

L'enfant âgé de plus de 5-6 ans avec cystite se plaint habituellement de symptômes urinaires tels que des urgences mictionnelles, une dysurie ou une pollakiurie. Parfois, des douleurs abdominales sus-pubiennes sont présentes. La fièvre ne fait généralement pas partie du tableau clinique. Les parents mentionnent parfois des urines malodorantes, une hématurie ou la survenue « d'accidents » chez un enfant continent.

La pyélonéphrite, chez l'enfant plus grand, se présente généralement avec des signes d'atteinte urinaire associés à des douleurs lombaires, un punch rénal positif ou encore de la fièvre. Les symptômes d'infection urinaire basse peuvent également faire partie du tableau.

## Examen urinaire

- Échantillonnage

Au cas où les symptômes cliniques décrits ci-dessus se présentent, il est recommandé de confirmer le diagnostic d'une IVU par l'examen d'un échantillon urinaire.

L'échantillon peut être obtenu de diverses manières :

- Ponction suprapubienne : théoriquement, il s'agit de la meilleure manière chez les nourrissons incontinents en raison de la haute spécificité due au faible degré de contamination. Il n'est toutefois pas immédiatement applicable en première ligne.
- Clean catch : on obtient l'échantillon en remplissant un pot à urine à la moitié de la miction. Cette méthode convient surtout pour les enfants plus grands qui sont déjà propres. En théorie, elle est également applicable chez les enfants plus petits, mais elle exige de la patience (faire boire l'enfant suffisamment avant, attendre et essayer de récolter l'urine à la moitié de la miction). Veiller à toujours nettoyer suffisamment les parties génitales à grande eau.
- Sondage vésical : une alternative à la ponction suprapubienne, qui présente toutefois un risque plus élevé de contamination de l'échantillon. Veiller à toujours nettoyer suffisamment les parties génitales à grande eau.
- Poche urinaire : cette méthode n'est pas invasive et convient bien aux enfants. On l'utilise donc souvent avec les individus plus jeunes. Elle présente cependant un taux élevé de contamination et une spécificité faible. Cette méthode est uniquement utilisable pour écarter le diagnostic lorsque l'urine livre un résultat négatif. Un échantillon urinaire positif obtenu via une poche urinaire doit toujours être contrôlé via un échantillon récolté autrement. Il est déconseillé de mettre en culture l'urine obtenue via une poche.

- Analyse d'urine

Les éléments suivants indiquent une IVU : un test leucocyte estérase et/ou un test nitrite positif(s) à la tigelette, de même que la présence de leucocytes et/ou de bactéries dans le sédiment urinaire.

En cas de présentation clinique d'une cystite et d'examen urinaire positif, il convient de réaliser une culture urinaire sauf s'il s'agit d'une première cystite chez une fillette de plus de 5 ans avec des symptômes typiques.

En cas de présomption de pyélonéphrite ou d'IVU chez les enfants, il convient de réaliser une culture urinaire.

**Tableau 8.** Positivité de la culture d'urine selon la méthode utilisée

Méthode	Seuil de positivité UFC/mL d'urine†	Contamination‡
Ponction sus-pubienne	1 BGN ou >100 BGP	Plusieurs germes ?
Cathétérisme vésical	>50-100 x10 <sup>3</sup>	< 50 x10 <sup>3</sup>
Urine mi-jet*	>100 x10 <sup>3</sup>	< 100 x10 <sup>3</sup>
Sac collecteur	Non indiqué	/

†Le seuil de positivité est décrit comme la présence d'un uro-pathogène unique en quantité variable selon la méthode

\*Cette méthode requiert deux prélèvements positifs

‡La présence de plusieurs germes doit toujours évoquer une contamination

BGN = bactérie Gram négatif ; BGP = bactérie Gram positif.

## 7.3.2. Décisions du jury liées à l'usage des antibiotiques en cas d'infection des voies urinaires

### 7.3.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Chez l'enfant, il faut toujours instaurer un traitement antibiotique si l'infection urinaire est prouvée. Le diagnostic **peut** être confirmé par une culture en cas de **cystite** et **doit** être confirmé par une culture en cas de **pyélonéphrite**, ceci, pour pouvoir le cas échéant adapter le traitement.

Le prélèvement d'urine pour la culture sera fait avant de commencer le traitement, et de préférence deux échantillons différents seront prélevés.

Plus le traitement antibiotique est précoce, moins il y a de risque de bactériémie, d'envahissement du tissu rénal en phase aiguë et de cicatrice rénale.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

Pour une bactériurie asymptomatique, aucun traitement n'est indiqué.

*(GRADE C, forte recommandation)*

### 7.3.2.2. Question B. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ?

Le choix de l'antibiothérapie empirique est idéalement guidé par l'écologie locale des uro-pathogènes.

Le taux de résistance des Escherichia coli isolés dans des spécimens urinaires augmente.

Des études réalisées en Belgique notamment, démontrent une sensibilité diminuée pour l'ampicilline (62-63%) et une meilleure sensibilité pour la céfuroxime axétil (82-83%) ou la nitrofurantoïne (95-100%).



Le jury recommande comme **premier choix** pour une **cystite** le recours à

- la nitrofurantoïne, à raison de 5-7 mg/kg/jour en 4 doses per os.

Le Formulaire Thérapeutique Magistral (FTM) contient une suspension pédiatrique de nitrofurantoïne. La nitrofurantoïne est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Comme **alternative** le jury propose :

- céfuroxime axétil à raison de 30-45 mg/kg/jour divisés en 3 doses per os.

Le cas échéant, l'antibiothérapie sera si nécessaire adaptée sur base des résultats de la culture.

*(Avis d'expert, recommandation forte)*

En cas de **pyélonéphrite** le jury recommande le recours au

- céfuroxime axétil à raison de 45 mg/kg/jour divisé en 3 doses per os

Comme **alternatives**, le jury propose :

- amoxicilline-clavulanate 45 à 50 mg/kg/jour divisé en 3 doses per os
- triméthoprim + sulfaméthoxazole 6-8 mg/kg/jour en 2 doses per os (attention, de nombreuses souches de E. Coli y sont résistantes)

La voie d'administration de première intention est la voie orale, sauf dans les situations explicitées à la question D (facteurs de risque d'infection sévère, faisabilité de la méthode et risque d'infection à germes résistants).

Si c'est recommandé, le traitement sera adapté sur base de la culture et de l'antibiogramme.

*(GRADE C, forte recommandation)*

### 7.3.2.3. Question C. A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Pour les doses et fréquences recommandées par le jury, voir question B ci-dessus.

En ce qui concerne la durée de traitement optimale, les études ne permettent pas de répondre de manière certaine.

Pour une **cystite**, par rapport à une dose unique, un traitement de 10 jours ne semble pas supérieur en termes de persistance des symptômes. Une dose unique semble toutefois moins efficace pour l'élimination de la bactériurie qu'un traitement plus long. Pour ce qui est des récurrences ou des réinfections, on ne note pas de différence significative entre une dose unique et un traitement de 3 à 5 jours, ni entre un traitement court (3 à 7 jours) et un traitement long (10 à 14 jours).

Le jury recommande une durée de traitement de 3 à 5 jours.

*(GRADE C, forte recommandation)*

Pour la **pyélonéphrite** la durée totale du traitement antibiotique devrait être comprise entre 7 et 14 jours. La durée habituellement retenue est 10 jours, mais il n'y a pas de preuves formelles de l'avantage de traiter 7 versus 10 versus 14 jours.

*(GRADE C, faible recommandation)*



#### 7.3.2.4. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Dans certaines circonstances, l'enfant n'est pas éligible pour bénéficier d'un traitement oral en première intention. Il est recommandé de le traiter en milieu hospitalier et de débiter le traitement par une antibiothérapie IV dans les situations suivantes :

##### **Facteurs de risque d'infection sévère**

- Enfant âgé de moins de 3 mois
- Enfant avec signes d'uro-sepsis
- Greffé rénal

##### **Faisabilité de la méthode**

- Présence de vomissements
- Incapacité à prendre le traitement oral ou non observance suspectée
- Absence de fiabilité du parent/tuteur
- Impossibilité de réaliser un suivi

##### **Risque d'infection à germes résistants**

- Récidive d'infection <6 mois
- Antécédent d'anomalie des voies urinaires (uropathie dilatée ou vessie neurologique)
- Antibiothérapie récente <2 semaines
- Chirurgie des voies urinaires <4 semaines

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

#### 7.3.2.5. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Sauf en cas de première cystite chez une fillette âgée de plus de 5 ans, tout enfant avec une infection des voies urinaires devrait être référé afin d'exclure une anomalie anatomique ou fonctionnelle sous-jacente des voies urinaires.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

#### 7.3.2.6. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En règle générale, une prophylaxie antibiotique pour prévenir les récurrences n'est pas indiquée, sauf le cas échéant pour des enfants présentant une anomalie des voies urinaires sous-jacente, comme un reflux vésico-urétéral (RVU) de grade III à V. Ceci relève toutefois du spécialiste, pas de la première ligne.

*(GRADE C, forte recommandation)*

Chez tout enfant ayant présenté une infection urinaire, il faut rechercher s'il y a des troubles mictionnels et/ou des problèmes de constipation qui sont des facteurs de risques de récurrence. Il est important de fournir aux parents une information claire à ce sujet. Aux parents d'enfants continents ou âgés de plus de 5 ans qui ont eu une infection des voies urinaires, il convient ainsi d'expliquer le fonctionnement du plancher pelvien et que pour une vidange complète de la vessie et des intestins l'enfant doit apprendre à se relaxer. En cas d'indices suggestifs d'habitudes urinaires anormales on peut donner les conseils suivants pour les normaliser :



- veiller à ce que l'enfant soit assis calme et détendu sur le siège. Les cuisses doivent être à l'horizontale (droites) sur le siège et les pieds posés au sol ou sur un support adéquat ;
- s'assurer que l'enfant ne force pas pendant qu'il urine. Le ventre doit rester détendu. Siffler, souffler ou chantonner doucement et calmement peut aider.



## 8. Usage rationnel des antibiotiques en cas de gastro-entérite chez l'enfant en ambulatoire

### 8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

8.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

#### 8.1.1.1.1. Définition

Trois des quatre guides de pratique définissent la gastro-entérite aiguë comme un état pathologique apparaissant soudainement, avec une diminution de la consistance et une augmentation de la fréquence des selles.

Deux guides de pratique définissent une fréquence de >3 fois par 24 heures. La durée est limitée à moins de 14 jours pour un guide de pratique et <7 jours pour un autre. Un GPC mentionne une origine infectieuse.

#### 8.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Les quatre GPC sont d'accord qu'un traitement antibiotique n'est pas nécessaire systématiquement ou est généralement inutile, mais ils diffèrent pour le traitement d'agents bactériens spécifiques.

BAPCOC 2012 ne recommande des antibiotiques qu'en cas de syndrome dysentérique et pour les patients à risque (recommandation faible, niveau de preuve bas)

Deux GPC recommandent des traitements différents, d'après le pathogène identifié.

Pathogen	ESPGHAN/ ESPID AGE 2014		NHG acute diarrhea2014 (no LoE)	
	Recommendation	Strength of rec./LoE	Recommendation	Strength of rec./LoE
Shigella	Yes	STRONG, Mod.	Only severe cases	/
Salmonella	No in general	STRONG, Mod.	No in general	/
	Yes for high risk patients	STRONG, Low.	Yes for high risk groups	/
Campylobacter	Only for dysenteric syndrome	STRONG, Mod.	Only severe cases or immunocompromised patients	/
E.Coli	No	WEAK, Very Low.	EHEC/STEC: No ETEC: Only severe cases	/
Yersinia	/	/	Only in case of complications or immunocompromised patient	/



## 8.1.1.2. Que disent les études ?

### 8.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou absence de traitement

#### 8.1.1.2.1.1. Antibiotiques versus placebo ou absence de traitement sans identification préalable du pathogène

<b>AB vs placebo or no treatment without prior identification of pathogen</b>
---

Bibliography: NICE 2009
-------------------------

NICE a trouvé 4 RCTs pour cette comparaison. Les auteurs n'ont pas effectué de méta-analyse. 3 des 4 RCTs avaient un échantillon d'une taille inférieure à 40 participants par bras d'étude. Le groupe bibliographique rapporte donc les résultats de la seule étude qui répondait aux critères d'inclusion.

Cette étude, publiée par Oberhelman en 1987, examinait les effets d'une thérapie par triméthoprime – sulfaméthoxazole (10/50 mg/kg/jour en 2 prises pendant 5 jours) versus placebo. 141 enfants âgés de 3 à 84 mois étaient inclus, et suivis pendant 2 semaines.

La durée moyenne depuis la dernière selle diarrhéique était **plus courte** de façon statistiquement significative avec un antibiotique, versus placebo. (58,2 versus 75,5 heures;  $p=0,021$ )

Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les deux groupes pour le nombre moyen de selles liquides sur une période de 5 jours pendant la 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> semaine. (*GRADE C (VERY LOW)*)

#### 8.1.1.2.1.2. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par Salmonella

<b>AB vs placebo or no treatment in Salmonella infection</b>
--

Bibliography: NICE 2009
-------------------------

NICE a trouvé 4 RCTs pour cette comparaison. Les auteurs n'ont pas effectué de méta-analyse. 3 des 4 RCTs avaient un échantillon d'une taille inférieure à 40 participants par bras d'étude. Nous rapportons donc les résultats de la seule étude qui répondait à nos critères d'inclusion.

Cette étude, publiée par Olarte en 1974, comparait l'effet de l'ampicilline (en IM la première année de l'étude, puis en suspension orale de 100 mg/kg/jour en 4 prises pendant 5 jours pour la seconde année de l'étude), versus placebo. Une salmonellose avait été retrouvée chez 110 des 282 enfants souffrant de malnutrition et âgés de moins de 2 ans.

Un traitement par ampicilline, versus placebo, ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour le nombre moyen de jours jusqu'à amélioration ou arrêt de la diarrhée, ni du nombre de jours moyen jusqu'à ce que le patient redevienne afebrile ou jusqu'à l'obtention d'une culture négative chez des enfants malnutris avec une salmonellose. (*GRADE C*)

#### 8.1.1.2.1.3. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par Campylobacter

<b>AB vs placebo or no treatment in Campylobacter infection</b>
---

Bibliography: NICE 2009
-------------------------



NICE a trouvé 3 RCTs pour cette comparaison. Les auteurs n'ont pas effectué de méta-analyse. Les 3 RCTs avaient un échantillon d'une taille inférieure à 40 participants par bras d'étude, nous ne rapportons donc pas les résultats de ces RCTs.

8.1.1.2.1.4. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection par *Yersinia*

<b>AB vs placebo or no treatment in <i>Yersinia</i> infection</b>
---

Bibliography: NICE 2009
-------------------------

NICE n'a trouvé qu'une RCT pour cette comparaison. La taille de l'échantillon était de moins de 40 participants par bras d'étude, donc nous ne rapportons pas les résultats de cette RCT.

8.1.1.2.1.5. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour une infection (présumée) par *Shigella*

<b>Antibiotic therapy versus no drug or placebo for suspected <i>Shigella</i> dysentery</b>
---

Bibliography: Christopher 2010
--------------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par antibiotique avec un placebo ou absence de traitement pour des infections présumées à *Shigella dysenteriae*.

Une étude a été trouvée qui comparait le cotrimoxazole à aucun médicament. L'étude a été menée chez des enfants âgés de 2 à 59 mois.

Le triméthoprime était administré à une dose de 8mg/kg/jour et le sulfaméthoxazole à une dose de 40 mg/kg/jour en 2 prises quotidiennes identiques.

Comme il n'y avait qu'une seule étude avec des lacunes méthodologiques (randomisation et secret de l'attribution incertains et simple aveugle), la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est fortement limitée.

Un traitement par cotrimoxazole, versus aucun médicament, **diminue** de façon statistiquement significative la diarrhée lors du suivi (6<sup>e</sup> jour) chez des enfants avec une infection présumée à *Shigella dysenteriae*. (*GRADE C (VERY LOW)*)

8.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

8.1.2.1. **Que disent les guides de pratique clinique ?** (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

Le GPC BAPCOC 2012 ne donne des recommandations spécifiques qu'en cas de syndrome dysentérique. DM acute GE 2010 ne donne des recommandations que pour les adultes.



Pathogen	BAPCOG 2012	ESPGHAN/ ESPID AGE 2014	NHG acute diarrhea2014 (no LoE)
	Recommendation for 1st choice	Recommendation for 1st choice	Recommendation for 1st choice
Shigella	No specific recommended Strength recommendation (SoR)/Level of evidence(LoE): / AB of of	<b>Azithromycin</b> Day 1: 12 mg /kg/d Day 2-5: 6 mg /kg/d SoR/LoE: STRONG, mod	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /
Salmonella	No specific recommended SoR/LoE: / AB	<b>Ceftriaxone</b> 50-10mg /kg/d SoR/LoE: /	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /
Campylobacter	<b>Quinolone</b> during 3 days  then according to antibiogram  Cave AB resistance (in that case: <b>azithromycin</b> )  SoR/LoE: STRONG, (very) weak AB	<b>Azithromycin</b> 10 mg /kg/d during 3 days OR Single dose: 30 mg/kg  Cave resistance  SoR/LoE: WEAK, low	<b>Azithromycin</b> 10 mg/kg/d in 1 dosis/d during 3 d max 500 mg/d  SoR/LoE: /
STEC	No specific recommended SoR/LoE: / AB	AB therapy is not recommended SoR/LoE: : /	<b>Cotrimoxazol</b> : 30/6 mg/kg/d in 2 doses max 1600/320 mg/d SoR/LoE: /
ETEC	No specific recommended SoR/LoE: / AB	<b>Azithromycin</b> 10mg / kg /d during 3 days SoR/LoE: /	No SoR/LoE: /
Yersinia	No specific recommended / AB	/	<b>Ciprofloxacin</b> 30 mg/kg/d in 2 doses /d max 1500 mg/d /

### 8.1.2.2. Que disent les études ?

#### 8.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B

##### 8.1.2.2.1.1. Fluoroquinolones versus bêta-lactamines pour une dysentérie à Shigella présumée

#### Fluoroquinolones versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery

Bibliography: Christopher 2010

Cette méta-analyse a comparé un traitement par fluoroquinolones avec un traitement par bêta-lactames pour des infections présumées à Shigella.

Les enfants inclus étaient âgés de 6 mois à 12 ans. Le suivi allait de 5 à 180 jours.

Les fluoroquinolones employées dans les études étaient l'acide nalidixique et la ciprofloxacine à 20 mg/kg/jour en 2 prises pendant 3 à 5 jours.



Les bêta-lactames employées dans les études étaient : le pivmécillinam, l'ampicilline (100 mg/kg/jour en 4 prises pendant 5 jours) et la ceftriaxone IM (50 mg/kg/jour, une fois par jour pendant 3 jours).

Un traitement par fluoroquinolones, versus traitement par bêta-lactames, ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la diarrhée pendant le suivi, des rechutes, des effets indésirables graves ni d'autres effets indésirables chez des enfants avec une dysenterie à *Shigella* présumée. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.2.2.1.12 Cotrimoxazole versus bêta-lactames pour une dysenterie par *Shigella* présumée

<b>Cotrimoxazole versus beta-lactams in for suspected Shigella dysentery</b>
--

Bibliography: Christopher 2010
--------------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par cotrimoxazole avec un traitement par bêta-lactames pour des infections présumées par *Shigella*.

Les enfants inclus étaient âgés de 6 mois à 13 ans. Le suivi allait de 11 à 21 jours.

Le cotrimoxazole était administré à une dose de 10 mg de triméthoprime + 50 mg de sulfaméthoxazole/kg/jour en 2 prises quotidiennes pendant 5 jours. Une autre étude administrait le sulfaméthoxazole à une dose de 40 mg/kg/jour en 4 prises.

Les bêta-lactames employées dans les études étaient : le pivmécillinam et l'ampicilline (100 mg/kg/jour en 4 prises pendant 5 jours).

Un traitement par cotrimoxazole, versus traitement par bêta-lactames, ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la diarrhée pendant le suivi, ni des autres effets indésirables chez des enfants avec une dysenterie à *Shigella* présumée. (GRADE C (VERY LOW))

8.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

8.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

8.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

Quatre GPC sur 5 sont d'accord sur le fait qu'une l'hospitalisation est nécessaire en cas de détérioration de l'état général.

Trois d'entre eux donnent plus de détails en cas de déshydratation sévère, d'échec de la réhydratation, de suspicion de comorbidités ou de détérioration, ou en cas d'absence d'une personne pour s'occuper de l'enfant.

Pour un GPC il s'agit d'une recommandation forte avec un niveau de preuve bas. Un GPC mentionne que les enfants de moins de 3 mois chez lesquels il y a une suspicion de déshydratation doivent être référés plus rapidement, ainsi qu'en cas du Syndrome hémolytique et urémique (SHU).



### 8.1.4.2. Que disent les études ?

Pas de données.

### 8.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

### 8.1.6. Traitement non-antibiotique

#### 8.1.6.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, DM acute GE 2010, ESPGHAN-ESPID AGE 2014, NHG acute diarrhea 2014)

##### 8.1.6.1.1. Probiotiques

Trois des quatre GPC mentionnent les probiotiques. NHG acute diarrhea 2014 ne les recommande pas, dans aucune circonstance. DM acute GE 2010 parle d'un effet positif, limité au produit (*L. acidophilus* et *S. Boulardii* sont les souches mentionnées), surtout s'ils sont administrés au début de l'épisode de maladie. Cependant les probiotiques ne diminuent pas le risque de déshydratation. ESPGHAN/ESPID AGE 2014 note qu'il y a un effet : réduction de la durée et de l'intensité de la gastro-entérite aiguë (recommandation forte, niveaux de preuve modérés). Ils mentionnent les souches *L. Rhamnosus* et *S. Boulardii* (recommandation forte, niveaux de preuve bas).

##### 8.1.6.1.2. Autre traitement non-antibiotique

Les quatre GPC mentionnent l'importance de prévenir et de remédier à la déshydratation.

ESPGHAN/ASPID AGE 2014, DM acute GE 2010 et NHG acute diarrhea 2014 recommandent tous des sels de réhydratation chez des patients où il y a (un risque de) déshydratation. DM acute GE 2010 et NHG acute diarrhea 2014 recommandent spécifiquement d'employer des préparations commerciales. Les trois GPC s'accordent pour dire qu'il faut fréquemment présenter les sels de réhydratation en petites quantités, et qu'il s'agit d'une tâche laborieuse.

DM acute GE 2010 et ESPGHAN/ESPID AGE 2014 recommandent d'employer des sels de réhydratation avec une osmolarité plus basse que la composition recommandée par l'OMS (qui est adaptée au choléra).

En ce qui concerne les aliments ou la nutrition pendant la diarrhée, NHG acute diarrhea 2014 et DM acute GE 2014 recommandent tous deux de continuer l'allaitement ou l'alimentation au biberon sans dilution du lait. ESPGHAN/ESPID AGE 2014 par contre mentionne d'arrêter l'alimentation au biberon. Les trois GPC sont d'accord sur le fait qu'il faut éviter les boissons fortement sucrées comme les sodas et les jus de fruits.

La nifuroxazide n'a pas de place dans le traitement de la gastro-entérite aiguë d'après BAPCOC 2012 et DM acute GE 2014.

Le lopéramide n'a pas de place dans le traitement de la gastro-entérite aiguë d'après ESPGHAN/ESPID AGE 2014, DM acute GE 2010 et NHG acute diarrhea 2014. Ce dernier donne une contre-indication absolue pour le lopéramide chez les enfants en dessous de 3 ans.

Les adsorbants n'ont pas de place dans le traitement d'après DM acute GE 2010 et NHG acute diarrhea, mais le GPC ESPGHAN/ESPID AGE 2014 mentionne que la diosmectite peut être considérée.



Les antiémétiques n'ont pas de place dans le traitement de la gastro-entérite aiguë d'après BAPCOG 2012 et DM acute GE 2014.

### 8.1.6.2. Que disent les études ?

#### 8.1.6.2.1. Probiotiques dans les infections diarrhéiques aiguës

8.1.6.2.1.1. *S. boulardii* versus placebo ou absence de traitement pour les infections diarrhéiques aiguës chez les enfants

<b>S. Boulardii vs placebo or no treatment for acute infectious diarrhoea in children</b>
---

Bibliography: Feizizadeh 2014
-------------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par *Saccharomyces boulardii* avec un placebo ou absence de traitement pour les infections diarrhéiques aiguës chez les enfants.

Les enfants inclus dans les 22 études étaient âgés de 1 mois à 15 ans.

La durée de l'intervention était de 5 à 10 jours. Deux études ne mentionnaient pas la durée de l'intervention.

Il y avait une hétérogénéité significative entre les études. Dans une analyse de sensibilité, les études effectuées en aveugle de façon adéquate ne présentaient pas de signes d'hétérogénéité, mais l'hétérogénéité était haute et significative dans les études avec une mise en aveugle inadéquate. Les mesures pour le critère de jugement « durée moyenne de la diarrhée » étaient statistiquement significatives pour les études effectuées en aveugle de façon adéquate ainsi que pour les autres.

Chez des enfants présentant une diarrhée infectieuse aiguë, un traitement par *S. boulardii* pendant 5 à 10 jours, versus placebo ou pas de traitement :

- **diminue** de façon statistiquement significative la durée moyenne de la diarrhée. (*GRADE B*)
- **diminue** de façon statistiquement significative la fréquence moyenne des selles le 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jour et le risque de diarrhée au 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> jour. (*GRADE C*)

8.1.6.2.1.2. *Lactobacillus acidophilus* LB versus placebo ou absence de traitement pour la gastro-entérite aiguë chez les enfants

<b>Lactobacillus acidophilus LB vs placebo or no treatment for acute gastroenteritis in children</b>
--

Bibliography: Szajewska 2014
------------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par *Lactobacillus acidophilus* LB avec un placebo ou absence de traitement pour la gastro-entérite aiguë chez les enfants.

Les enfants étaient âgés de 1 à 48 ans.

La durée de l'intervention était de 2 à 4 jours.

Chez des enfants avec une gastro-entérite aiguë, un traitement par *L. acidophilus* pendant 2-4 jours, versus placebo ou pas de traitement :

- **diminue** de façon statistiquement significative la durée de la diarrhée. (*GRADE B*)
- **augmente** de façon statistiquement significative la guérison le 4<sup>e</sup> jour. (*GRADE B*)
- ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour la guérison le 3<sup>e</sup> jour. (*GRADE B*)



### 8.1.6.2.2. Probiotiques pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique

8.1.6.2.2.1. *S. boulardii* versus placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique

<b>S. boulardii vs placebo or no treatment for prevention of diarrhoea following antibiotic treatment</b>
---

Bibliography: Cochrane Goldenberg 2015
--

Cette méta-analyse a comparé un traitement par *S. Boulardii* avec un placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique.

Les enfants étaient âgés de 1 à 15 ans.

Un traitement par *S. boulardii*, versus placebo ou absence de traitement, **diminue** de façon statistiquement significative l'incidence de diarrhée chez des enfants traités par antibiotiques. (GRADE C)

8.1.6.2.2.2. *L. acidophilus* vs placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique

<b>L. acidophilus vs placebo or no treatment for prevention of diarrhoea following antibiotic treatment</b>
---

Bibliography: Cochrane Goldenberg 2015
--

Cette méta-analyse a comparé un traitement par *L. acidophilus* avec un placebo ou absence de traitement pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique.

Comme seule une étude de très petite taille (<40 participants par bras d'étude) a été trouvée, le groupe bibliographique n'a pas rapporté les résultats.

## 8.2. Avis de l'expert (Van Lierde 2016)

8.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Les éléments cliniques ne permettent pas de distinguer avec certitude une cause bactérienne d'une cause virale (Tjon a Ten 1999). Certaines caractéristiques font toutefois pencher la balance vers une étiologie bactérienne. La plus claire est certainement la diarrhée sanglante. En outre une fièvre élevée (>40°C), des crampes violentes, des symptômes neurologiques et une anamnèse claire relative à l'exposition se révèlent également utiles (Guarino 2014).

La gastro-entérite aiguë est une maladie qui se limite souvent d'elle-même, ce qui veut dire qu'il n'est pas systématiquement nécessaire de demander une coproculture. On recommande malgré tout une coproculture en cas de diarrhée sanglante avec fièvre élevée et état de maladie grave, en cas de diarrhée sanglante chez les jeunes enfants (<6 mois) et chez les patients immunodéficients ou les patients atteints d'une pathologie sous-jacente qui augmente le risque de gastro-entérite bactérienne (grave) (maladie de Hirschsprung, maladie cœliaque, maladie intestinale inflammatoire, post-chirurgie intestinale). La coproculture est également utile pour récolter des données



épidémiologiques, en cas de récent séjour à l'étranger et en cas de présomption de diarrhée des suites d'une contamination alimentaire dans milieu communautaire (Van Winckel 2010).

Dans les pays développés, la gastro-entérite aiguë est principalement une « self-limiting disease » (autorésolutive), quelle qu'en soit la cause. Les virus sont les agents les plus fréquents et en termes de nombre, les bactéries ne jouant qu'un rôle limité en tant qu'agents causaux. Le principal risque est la déshydratation, et le traitement nécessite aussi de prévenir et/ou de corriger la déshydratation, éventuellement en faisant appel à des solutions de réhydratation orale (ORS - oral rehydration solution). Dans ce contexte, les antibiotiques ne sont indiqués que de manière limitée, dans certaines situations cliniques ou chez les patients à risque.

S'il existe un risque accru d'infection bactérienne et un facteur de risque d'évolution plus grave, il est conseillé de commencer une antibiothérapie empirique. Si le tableau clinique est grave (état septique), il n'est évidemment pas nécessaire d'exiger un facteur de risque pour initier un antibiotique empirique.

8.2.2. Question B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Si on souhaite un traitement par voie intraveineuse, le ceftriaxone 50 mg/kg/jour en une dose est un bon choix. Lorsqu'il est possible d'appliquer un traitement oral, il convient d'opter pour l'azithromycine 10 mg/kg/jour. Si l'environnement clinique suggère vraiment une étiologie précise (ex. par une anamnèse d'exposition connue), il est conseillé de suivre les recommandations suivant les pathogènes spécifiques (voir tableau 10 ci-dessous).

**Tableau 10.** Traitement antibiotique pour la gastro-entérite aiguë

Étiologie	Indication d'antibiotique*	Antibiotique de préférence **	Alternative
<b>Salmonella</b>	Uniquement chez les patients à risque élevé pour empêcher les localisations extra-intestinales	Ceftriaxone 50 mg/kg/jour IV	Cefotaxime 100 mg/kg/jour IV
<b>Shigella</b>	Infection prouvée ou présumée	Ceftriaxone 50 mg/kg/jour IV ou Azithromycine 10 mg/kg/jour po	De préférence selon l'antibiogramme (triméthoprim/sulfaméthoxazole, ampicilline, ciprofloxacine)
<b>Campylobacter</b>	Uniquement pour les infections plus graves, les infections en cours prolongées ou les infections touchant les patients immunocompromis	Azithromycine 10 mg/kg/jour po	De préférence selon l'antibiogramme (ciprofloxacine, aminoglycoside, carbapénem)
<b>Yersinia</b>	Uniquement pour les infections plus graves, les localisations extra-intestinales ou les infections touchant les patients immunocompromis	Triméthoprim/sulfaméthoxazole 8/40 mg/kg/jour po. IV selon l'antibiogramme	
<b>EHEC/STEC</b>	Les antibiotiques sont contre-indiqués		
<b>ETEC</b>	Uniquement pour une évolution plus grave de la diarrhée du voyageur ou pour des raisons de confort en voyage	Azithromycine 10 mg/kg/jour po	
<b>Clostridium difficile</b>	Uniquement pour les formes modérées et graves	Pour les formes modérées : métronidazole 30 mg/kg/jour po Pour les formes graves : vancomycine 40 mg/kg/jour po	

(ETEC : E. coli entérotoxigène ; EHEC : E. coli entérohémorragique ; STEC : E. coli producteur de Shiga Toxines). Iv : intraveineuse ; po : per os (par voie orale). \*pour les détails : voir texte. \*\*seule la dose journalière pour le premier jour de traitement est mentionnée. Pour les détails : voir texte.



### 8.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Cette question n'a pas été traitée par l'expert.

### 8.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il n'existe aucun critère 'evidence-based' pour référer et/ou hospitaliser en cas de gastro-entérite aiguë, mais il existe toutefois un large consensus sur certaines indications (tableau 11) (Van Winckel 2010, Guarino 2014, NHG 2014). La plupart d'entre elles concernent plutôt le risque de déshydratation que la nature potentiellement bactérienne de l'infection.

**Tableau 11.** Critères de référence et d'hospitalisation en cas de gastro-entérite aiguë

- 
- État septique avec déficience grave de l'état général
  - Choc
  - Déshydratation sévère (>9% du poids corporel)
  - Symptômes neurologiques (léthargie, convulsions, etc.)
  - Vomissements persistants ou vomissements bilieux
  - Échec de la réhydratation orale
  - Nourrissons atteints de diarrhée sanglante
  - Nourrissons dont le poids corporel est inférieur à 7 kg sans personnes soignantes fiables
  - Jeunes enfants présentant des signes de déshydratation modérée ne pouvant pas être évaluée dans les 6 à 8 heures suivant le début de la réhydratation orale
  - Jeunes enfants présentant des signes de déshydratation modérée sans personnes soignantes fiables
- 

### 8.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Une prophylaxie antibiotique n'est jamais conseillée pour une gastro-entérite de type bactérien en raison de récurrences fréquentes.

### 8.2.6. Probiotiques dans le traitement de la gastro-entérite aiguë

L'utilité du traitement de la gastro-entérite aiguë chez les enfants a été étudiée pour divers probiotiques. Nous ne disposons de preuves suffisantes pour évaluer soigneusement leur intérêt que pour 4 probiotiques : *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus acidophilus* (Van Winckel 2010). Seuls le *Saccharomyces boulardii* (Enterol®) et le *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®) sont reconnus comme des médicaments sur le marché belge. Ce n'est pas le cas des deux autres ; ils sont considérés comme des compléments alimentaires. Nous nous limiterons donc à une discussion des deux médicaments.

Le *Saccharomyces boulardii* a été étudié à la dose de 250-750 mg/jour (250 mg contient minimum 1 x 10<sup>9</sup> cellules de levure) pendant 5-7 jours. Chez les enfants souffrant d'une gastro-entérite infectieuse aiguë, on a constaté une réduction de la durée de la diarrhée (en moyenne un peu moins de 24 heures), une diminution de la fréquence des selles au jour 2 et 3 et une réduction du risque de diarrhée pour les jours 3 et 4 (GRADE : *qualité de preuve modérée*) (Guarino 2014).



Le *Lactobacillus acidophilus* a été étudié en doses de minimum  $5 \times 10^{10}$  unités formant colonie (UFC) pendant 2 jours à  $9 \times 10^{10}$  UFC pendant 4,5 jours. L'effet semble similaire à celui du *S. boulardii* (*GRADE : qualité de preuve modérée*) (NHG 2014).

Les études évaluant le *L. rhamnosus* GG, nombreuses, ont montré le même effet. Les preuves tendent donc dans la direction d'un effet significatif – bien que plutôt limité – sur les symptômes de la diarrhée. Étant donné que la gastro-entérite aiguë est une 'self limiting disease', il convient de se demander si cet effet est aussi cliniquement pertinent. On n'a en effet jamais prouvé un effet bénéfique sur la prévention de la déshydratation ou de l'hospitalisation. La prescription d'un probiotique peut également ne jamais interférer avec l'apport hydrique et calorique oral. De surcroît, il faut toujours payer le prix des probiotiques prescrits : entre 10 et 20 euros pour un traitement de 2 à 5 jours.

Le *S. boulardii* ou le *L. acidophilus* peuvent donc être envisagés comme traitement adjuvant de la gastro-entérite aiguë chez les enfants. Il convient d'aborder avec les parents la question du prix ainsi que les avantages et inconvénients.

### 8.2.7. Probiotiques pour la prévention de la diarrhée post-antibiotique

Seuls le *Lactobacillus rhamnosus* GG et le *Saccharomyces boulardii* ont démontré un effet bénéfique sur la diarrhée post-antibiotique (DPA) chez les enfants. Étant donné que seul ce dernier est enregistré comme médicament en Belgique, l'analyse ne portera que sur le *S. boulardii*.

Le risque relatif de DPA chez les enfants prenant du *S. boulardii* était de 0,4 [0,17-0,96] dans une étude de la Cochrane (De Wit 2001). Le *S. boulardii* à dose journalière de  $5-40 \times 10^9$  UFC est donc efficace pour la prévention de la DPA (*GRADE : qualité de preuves modérée*). Dans la plupart des études, la durée du traitement correspondait plus ou moins à la durée du traitement par antibiotique. Les groupes cibles des études réalisées étaient toutefois très différents et ont reçu des antibiotiques « pour n'importe quelle raison », tant les patients ambulatoires qu'hospitalisés. Bien qu'on constate un effet bénéfique global, il est difficile de savoir pour quel groupe d'enfants les probiotiques sont les plus utiles.

La plupart des traitements par antibiotique dans la pratique pédiatrique ambulante sont courts et rarement associés à une diarrhée clinique importante. La prescription systématique d'un probiotique lors d'un traitement par antibiotique n'est donc pas recommandée. Il semble logique de prescrire des probiotiques prophylactiques aux enfants pour qui le risque de DPA est manifestement plus élevé (tableau 12).

**Tableau 12.** Facteurs de risque de développer une diarrhée post-antibiotique (DPA)

- 
- Antibiothérapie à large spectre ou association d'antibiotiques
  - Antécédents de DPA
  - Antibiothérapie prolongée
  - Récent(s) traitement(s) aux antibiotiques
  - Facteurs de risque (supplémentaires) pour une infection au *C. difficile* (voir plus haut)
- 

En outre, il convient de tenir compte de la (rare) possibilité de fongémie chez certains groupes d'enfants – prématurés, sévèrement affaiblis ou immunodéficients – atteints de facteurs de risque sous-jacents comme l'usage d'un cathéter veineux central et de pathologies associées à la translocation microbienne, pour lesquels le *S. boulardii* est contre-indiqué (Tjon a Ten 1999).



## 8.3. Conclusion du jury

8.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Les antibiotiques ne sont pas recommandés en routine pour le traitement de la gastro-entérite aiguë. Cette pathologie se manifeste par l'augmentation soudaine de la fréquence (au moins 3x/24 heures) et la réduction la fréquence des selles, associées ou non à des vomissements et/ou de la fièvre. En règle générale, il s'agit d'une maladie autolimitante provoquée par un virus dans la plupart des cas. La prévention et le traitement de la déshydratation y jouent un rôle central.

Les antibiotiques ne sont pas non plus recommandés en cas de diarrhée sanglante, qui présente un plus grand risque d'être une infection bactérienne. Il faut alors demander une coproculture. Chez les enfants en bonne santé, le résultat peut être attendu sans traitement par antibiotique.

On recommande cependant un traitement par antibiotique sans attendre le résultat de la culture en cas de diarrhée infectieuse sanglante chez les enfants âgés de moins de 3 mois, en cas de diarrhée sanglante liée à une fièvre élevée ou à un état pathologique grave et chez les patients immunocompromis ou chez les patients atteints d'une pathologie sous-jacente, comme la maladie de Hirschsprung.

*(GRADE C, forte recommandation)*

8.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

En cas de diarrhée sanglante accompagnée d'une fièvre élevée ou d'un état pathologique grave, en cas de diarrhée infectieuse sanglante chez les enfants âgés de moins de 3 mois et chez les patients immunocompromis, on réalise une coproculture et on réfère pour admission et un traitement IV au ceftriaxone 50 mg/kg/jour.

On attend le résultat de la coproculture chez les enfants âgés de plus de six mois qui ne sont pas gravement atteints et qui souffrent de diarrhée sanglante. En cas de Salmonella, le traitement par antibiotiques n'est pas recommandé parce que selon certains éléments, le statut de porteur s'en trouverait prolongé. En cas d'EHEC, le traitement par antibiotiques est contre-indiqué, certaines études montrant en effet une association entre l'usage des antibiotiques et le développement du SHU.

Chez les patients moins gravement atteints, mais immunocompromis, souffrant de diarrhée aiguë et de fièvre, il convient de réaliser une coproculture (y compris la détermination des toxines associées au clostridium) et d'administrer un traitement oral à l'azithromycine 10 mg/kg/jour.

Le traitement sera adapté une fois le résultat de la coproculture connu (voir tableau 10).

*(GRADE C, forte recommandation)*

Le premier choix d'antibiotiques est fonction de l'agent causal : voir tableau 10.



### 8.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

En cas de diarrhée sanglante accompagnée d'une fièvre élevée ou d'un état pathologique grave, en cas de diarrhée infectieuse sanglante chez les enfants âgés de moins de 3 mois, et chez les patients immunocompromis, on réalise une coproculture et on réfère pour admission.

Pour des enfants non sévèrement malades, âgés de plus de 6 mois, présentant une diarrhée sanglante, il faut attendre le résultat de la culture de selles.

La gastro-entérite aiguë est une maladie contagieuse. Pour éviter toute transmission, il est recommandé que l'enfant n'aille pas à la crèche tant qu'on constate la présence d'une diarrhée aqueuse. Dès que les selles sont formées – indépendamment du résultat d'une éventuelle coproculture –, il peut y retourner. Il est essentiel d'avoir une excellente hygiène des mains pour éviter la transmission.

*(GRADE C, forte recommandation)*

### 8.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il n'existe aucun critère 'evidence-based' pour référer et/ou hospitaliser en cas de gastro-entérite aiguë, mais il existe toutefois un large consensus sur certaines indications (tableau 11). La plupart d'entre elles concernent plutôt le risque de déshydratation que la nature potentiellement bactérienne de l'infection.

**Tableau 11. Critères de référence et d'hospitalisation en cas de gastro-entérite aiguë**

- État septique avec déficience grave de l'état général
- Choc
- Déshydratation sévère (>9 % du poids corporel)
- Symptômes neurologiques (léthargie, convulsions, etc.)
- Vomissements persistants ou vomissements bilieux
- Échec de la réhydratation orale
- Nourrissons atteints de diarrhée sanglante
- Nourrissons dont le poids corporel est inférieur à 7 kg sans personnes soignantes fiables
- Jeunes enfants présentant des signes de déshydratation modérée ne pouvant pas être évaluée dans les 6 à 8 heures suivant le début de la réhydratation orale
- Jeunes enfants présentant des signes de déshydratation modérée sans personnes soignantes fiables

*(GRADE C, forte recommandation)*

### 8.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Une prophylaxie antibiotique n'est jamais conseillée pour une gastro-entérite de type bactérien en raison de récurrences fréquentes.



### 8.3.6. Probiotiques

#### En traitement

Le *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. Rhamnosus GG* ou *L. Reuteri* peuvent être envisagés comme traitement complémentaire contre la gastro-entérite aiguë chez les enfants. Seuls le *S. boulardii* et le *L. acidophilus* sont enregistrés comme médicaments. Le gain thérapeutique attendu se limite à environ 20 heures de selles molles en moins. La plupart des RCTs concernent des enfants hospitalisés, ce qui veut dire qu'il est difficile de savoir si les résultats peuvent être appliqués à la pratique ambulatoire. Il convient d'aborder la question du prix, ainsi que les avantages et les inconvénients avec les parents.

#### En prévention

On constate un effet bénéfique pour le *S. boulardii* et le *L. rhamnosus GG* pour la diarrhée post-antibiotique (DPA) chez les enfants. La plupart des traitements par antibiotique dans la pratique ambulante sont courts et rarement associés à une diarrhée cliniquement importante. La prescription systématique d'un probiotique lors d'un traitement par antibiotique n'est donc pas recommandée. Il semble utile de prescrire des probiotiques prophylactiques aux enfants pour qui le risque de DPA est manifestement plus élevé (tableau 12).

**Tableau 12.** Facteurs de risque de développer une diarrhée post-antibiotique (DPA)

- 
- Antibiothérapie à large spectre ou combinaison d'antibiotiques
  - Antécédents de DPA
  - Antibiothérapie prolongée
  - Récent(s) traitement(s) aux antibiotiques
  - Facteurs de risque (supplémentaires) pour une infection au *C. difficile* (voir plus haut)
- 

*(GRADE A, faible recommandation)*



## 9. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'impétigo chez l'enfant en ambulatoire

### 9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

9.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

#### 9.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012)

Le guide de pratique BAPCOC 2012 recommande un antibiotique local si les lésions sont limitées (recommandations forte, niveau de preuve élevé) et des antibiotiques par voie orale en cas d'échec du traitement local (recommandation forte, niveau de preuve bas).

#### 9.1.1.2. Que disent les études ?

9.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo

9.1.1.2.1.1. Antibiotiques oraux versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo non bulleux

<b>Oral Antibiotics vs placebo or no treatment for non-bullous impetigo</b>
---

Bibliography: Koning 2012
---------------------------

Cette méta-analyse a cherché des RCTs comparant une antibiothérapie par voie orale avec un placebo ou pas de traitement pour un impétigo non bulleux.

Une RCT a été trouvée pour cette comparaison mais elle ne rencontre pas nos critères d'inclusion.

9.1.1.2.1.2. Antibiotiques topiques versus placebo ou pas de traitement pour l'impétigo non bulleux

<b>Topical antibiotics vs placebo or for non-bullous impetigo</b>
---

Bibliography: Koning 2012
---------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par antibiotiques topiques à un placebo pour l'impétigo non bulleux.

Six RCTs ont été trouvées, dont 3 qui n'incluaient que des enfants. Deux études incluaient des enfants et des adultes. Le pourcentage d'enfants dans ces études n'est pas connu. Une RCT ne rapporte pas l'âge des participants.



Les antibiotiques topiques employés dans ces études étaient: la mupirocine, l'acide fusidique, la rétapamuline et la bacitracine. La rétapamuline n'est pas disponible en Belgique.

Les deux bras de l'étude ont également été traités par povidone iodée topique.

Un traitement par antibiotiques topiques, versus placebo, **augmente** de façon statistiquement significative les guérisons ou améliorations chez les enfants et les adultes avec un impétigo non bulleux. (GRADE C)

## 9.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

### 9.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012)

Le GPC BAPCOC 2012 recommande fortement et avec un haut niveau de preuve l'acide fusidique ou la rétapamuline (non disponible en Belgique) comme premier choix pour la thérapie antibiotique locale.

Pour les antibiotiques oraux le premier choix est la flucloxacilline (recommandation forte, niveau de preuve modéré). En cas d'allergie à la pénicilline IgE-médiée le second choix peut être : clarithromycine, azithromycine ou roxithromycine (recommandation forte, niveau de preuve bas).

### 9.1.2.2. Que disent les études ?

#### 9.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B

##### 9.1.2.2.1.1. Céfalexine par voie orale versus céfadroxil par voie orale pour l'impétigo non bulleux

<b>Oral cephalexin vs oral cefadroxil for non-bullous impetigo</b>
--

Bibliography: Koning 2012
---------------------------

Cette méta-analyse a comparé un traitement par céfalexine per os avec un traitement par céfadroxil per os pour l'impétigo non bulleux.

Une étude a été trouvée. Les enfants dans cette étude étaient âgés de 1 à 18 ans. Ils ont été suivis pendant 14 jours.

La céfalexine a été administrée à une dose de 30 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Le céfadroxil a été administré à une dose de 30 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Un traitement par céfalexine per os pendant 10 jours, versus traitement par céfadroxil per os pendant 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des guérisons ou améliorations chez des enfants avec un impétigo non bulleux. (GRADE B)

##### 9.1.2.2.1.2. Erythromycine par voie orale versus amoxicilline par voie orale pour l'impétigo non bulleux

<b>Oral erythromycin vs oral amoxicillin for non-bullous impetigo</b>
---

Bibliography: Koning 2012
---------------------------



Cette méta-analyse a comparé un traitement par érythromycine per os avec un traitement par amoxicilline per os pour l'impétigo non bulleux.

Une étude a été trouvée. L'âge moyen des enfants inclus dans l'étude était 8,5 ans. Ils ont été suivis pendant 7 jours.

L'amoxicilline a été administrée à une dose de 50 mg/kg/jour pendant 7 jours.

L'érythromycine a été administrée à une dose de 30 mg/kg/jour pendant 7 jours.

Les deux bras de l'étude ont également été traités par povidone iodée topique.

Un traitement par érythromycine per os pendant 7 jours, versus traitement par amoxicilline per os pendant 7 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative en termes de guérison ou d'amélioration chez des enfants avec un impétigo non bulleux. (GRADE B)

9.1.2.2.1.3. Cotrimoxazole par voie orale versus benzylpénicilline benzathine intramusculaire

**Oral cotrimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region**

Bibliography: Bowen 2012

Cette étude en ouvert de non infériorité comparait un traitement par cotrimoxazole par voie orale à la benzylpénicilline benzathine intramusculaire chez 508 enfants autochtones d'Australie avec un impétigo non bulleux.

Les enfants étaient âgés de 3 mois à 13 ans et ont été suivis pendant 7 jours.

La dose de cotrimoxazole était de 8 mg/kg/jour + 40 mg/kg/jour, soit en 2 prises quotidiennes pendant trois jours, soit en une prise quotidienne pendant 5 jours.

La benzylpénicilline benzathine intramusculaire était administrée suivant le poids ( $\leq 6$  kg correspond à une dose de 225 mg ; 6 à 10 kg, à une dose de 337,5 mg ; 10 à 15 kg, à une dose de 450 mg ; 15 à 20 kg, à une dose de 675 mg ;  $>20$  kg, à une dose de 900 mg (1,2 millions d'unités)).

Le critère de jugement principal était le succès du traitement au 7<sup>e</sup> jour; le cotrimoxazole dans les deux schémas posologique montre une non infériorité versus benzylpénicilline benzathine intramusculaire.

Il y a eu des effets indésirables chez 54 enfants, 49 d'entre eux (90%) recevaient de la benzylpénicilline benzathine.

Interprétation des auteurs:

« Les résultats de cette étude sont applicables dans un contexte de haute et sévère prévalence de l'impétigo, comme constaté chez les enfants autochtones d'Australie et d'Océanie, du Brésil et de l'Afrique. Pour ces enfants, un traitement topique est peu pratique et susceptible d'entraîner des résistances aux antibiotiques. Le traitement dans ces contextes comporte généralement des antibiotiques systémiques, souvent la benzylpénicilline benzathine, qui sont douloureux et risquent fort de ne pas être actifs contre une maladie à staphylocoques. »

Ces résultats ne sont donc sans doute pas extrapolables au contexte belge.

(GRADE C)



## 9.1.2.2.1.4. Mupirocine topique versus érythromycine orale pour l'impétigo non bulleux

**Topical mupirocin vs oral erythromycin for non-bullous impetigo**

Bibliography: Koning 2012

Cette méta-analyse a comparé un traitement par mupirocine topique avec un traitement par érythromycine orale pour l'impétigo non bulleux.

Dix RCTs ont été trouvées, 7 études incluaient uniquement des enfants, une étude aussi bien des enfants que des adultes. Le pourcentage d'enfants dans cette étude est inconnu. Une RCT ne rapportait pas l'âge des participants. Dans une RCT, seul l'âge moyen était donné, qui était de 22 ans.

Une pommade de mupirocine 2% était administrée 3x/jour pendant 7 à 10 jours.

L'érythromycine était donnée en doses de 30-50 mg/kg/jour en 2-4 prises pendant 7 à 10 jours.

Un traitement par mupirocine topique, versus traitement par érythromycine per os, **augmente** de façon statistiquement significative les guérisons ou améliorations chez des enfants et des adultes avec un impétigo non bulleux. (GRADE C)

## 9.1.2.2.1.5. Mupirocine topique versus acide fusidique topique pour l'impétigo non bulleux

**Topical mupirocin vs topical fusidic acid for non-bullous impetigo in adults and children**

Bibliography: Koning 2012

Cette méta-analyse a comparé un traitement par mupirocine topique à un traitement par acide fusidique topique pour l'impétigo non bulleux.

Quatre RCTs ont été trouvées. Trois incluaient aussi bien des enfants que des adultes. Le pourcentage d'enfants dans ces études n'est pas connu. Une quatrième étude ne rapporte pas l'âge de ses participants.

La mupirocine 2% était donnée 2 à 3 fois par jour pendant 6 à 8 jours.

L'acide fusidique 2% était donné 3 fois par jour pendant 6 à 8 jours.

Un traitement par mupirocine topique, versus traitement par acide fusidique topique, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des guérisons ou améliorations chez des enfants et des adultes avec un impétigo non bulleux. (GRADE C)

## 9.1.2.2.1.6. Acide fusidique topique versus tétracycline/polymyxine B topique pour l'impétigo non bulleux

**Topical fusidic acid vs topical tetracycline/polymyxin B for non-bullous impetigo**

Bibliography: Koning 2012

Cette méta-analyse a comparé un traitement par acide fusidique topique à un traitement par tétracycline/polymyxine B topique pour l'impétigo non bulleux.

Une RCT a été trouvée. Elle incluait aussi bien des adultes que des enfants âgés de 1 à 77 ans. L'âge moyen était 11 ans. Le pourcentage d'enfants dans l'étude n'est pas connu.



Un traitement par acide fusidique topique, versus traitement par tétracycline/polymyxine B topique, ne montre **pas de différence** statistiquement significative des guérisons ou améliorations chez des enfants et des adultes avec un impétigo non bulleux. (GRADE C)

9.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

9.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

9.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

## 9.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016)

9.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

En cas de lésions limitées chez un hôte normalement immunocompétent : traitement local suffisant.

En cas de lésions étendues ou d'échec du traitement local ou de récurrences multiples ou de signes d'atteinte systémique associée (fièvre, adénopathies, lymphangite débutante, abcédation, etc.) ou d'immunodépression sous-jacente : un traitement systémique doit être envisagé. Le traitement per os sera privilégié sauf en cas d'état général du patient ou de signe systémique inquiétant.

9.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

**Traitement local** : acide fusidique et mupirocine tous 2 équivalents

1<sup>er</sup> choix : acide fusidique crème ou onguent 2% toutes les 8 heures pendant 7 jours

Alternative ou premier choix si patient porteur connu MRSA: mupirocine onguent 2% toutes les 8 heures pendant 7 jours

**Traitement systémique** :

1<sup>er</sup> choix: flucloxacilline : 50- 100 mg/kg/jour, en 3 ou 4x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours

Alternatives: céfadroxil 50 mg/kg/jour, en 3x, toutes les 8 heures po pendant 7 jours



Si allergies à la pénicilline IgE-médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg, en 3x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours.

Si patient porteur MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- clindamycine 30-40 mg/kg, en 3 ou 4x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours.

9.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

9.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

Non, l'approche serait similaire quel que soit l'âge de l'enfant en dehors de la période néonatale ; la présence d'un impétigo en maternité ou en centre de réanimation néonatal est un autre cas de figure qui ne relève pas de ce chapitre.

9.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

La présence de récurrences multiples doit faire envisager un échec au traitement local et un éventuel recours au traitement systémique. Un portage MRSA et un dépistage familial peuvent également être envisagés dans ce contexte. Il faut également s'assurer de la compliance parentale et de l'absence d'autre lésion entretenant la surinfection (par ex. pied d'athlète, etc.).

9.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

En cas d'épidémie dans une crèche, d'échec d'un traitement récent ou de récurrences multiples : un portage éventuel de MRSA ou de MSSA fusi R doit être recherché chez le patient et sa famille. Dans ce cas, le traitement sera adapté selon l'antibiogramme (mupirocine en local, clindamycine si sensible, etc.) (IDSA 2011)

9.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

En cas d'échec du traitement oral avec extension des lésions sous traitement, de récurrences fréquentes et/ou de gravité croissante ou de patient présentant une pathologie sous-jacente sévère ou méconnue, il est recommandé de référer ou du moins de prendre contact avec un médecin spécialiste.

9.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En cas de portage connu par MRSA, une décontamination familiale peut être envisagée vu la faible prévalence de MRSA communautaire en Belgique dans la population pédiatrique générale. Cette



attitude est plus discutable et à voir au cas par cas pour les patients porteurs de pathologies chroniques lourdes et/ou institutionnalisés.

## 9.3. Conclusion du jury

9.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

L'impétigo nécessite en tous cas au moins un traitement par antibiotique topique, la povidone iodée ne suffisant pas (*GRADE C*).

En cas d'échec du traitement local et de dégradation de l'état général - fièvre, complications locales (abcédation, lymphangite, extension rapide), immunodépression - une antibiothérapie orale est indiquée (*GRADE C, forte recommandation*).

9.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? Quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Au niveau du traitement topique, l'acide fusidique (3 à 4 fois par jour, pendant 7 jours) est le premier choix (*GRADE A, recommandation forte*). La mupirocine (toutes les 8 heures pendant 7 jours) est aussi efficace (*GRADE C*) mais devrait être réservée aux cas particuliers comme la décontamination des porteurs MRSA (voir question 11).

Le staphylocoque étant souvent responsable de l'impétigo, en cas de traitement oral, il est logique d'utiliser un antibiotique efficace contre ce germe. L'étude de littérature ne contient pas de données permettant de choisir un antibiotique spécifique. La céfalexine et le céfadroxil ont montré une activité comparable (*GRADE B*). A noter que la céfalexine n'existe plus en sirop sur le marché belge. L'association triméthoprim + sulfaméthoxazole (TMP-SMX) a prouvé une meilleure action que la benzylpénicilline. Il est étonnant qu'aucune étude ne concerne la flucloxacilline.

Le jury suit donc la proposition de l'expert à savoir:

1<sup>er</sup> choix: flucloxacilline : 50-100 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours (*GRADE B, forte recommandation*).

Alternatives: céfadroxil ou céfalexine 50 mg/kg/jour, en 3 x, toutes les 8 heures po pendant 7 jours.

Si allergies à la pénicilline IgE-médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6-8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole (8 à 12 mg triméthoprim + 40 à 60 mg sulfaméthoxazole)/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours.

Si patient porteur de MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6-8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole (8 à 12 mg triméthoprim + 40 à 60 mg sulfaméthoxazole)/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours



9.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

9.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

Non, l'approche serait similaire quel que soit l'âge de l'enfant en dehors de la période néonatale ; la présence d'un impétigo en maternité ou en centre de réanimation néonatal est un autre cas de figure qui ne relève pas de ce chapitre.

9.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

Les récurrences ne sont pas rares. Il faut également s'assurer de l'observance parentale et de soins adéquats des portes d'entrées (eczéma,...).

Traitement oral si récurrence rapide après un traitement topique. Envisager un problème immunitaire en cas de récurrences étendues.

9.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Le traitement ne doit pas être différent pour un enfant fréquentant la crèche.

En cas d'échec d'un traitement récent : une culture à partir d'un frottis sera réalisée et le traitement sera adapté selon l'antibiogramme (mupirocine en local, clindamycine si sensible, etc.) après culture.

9.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

En cas d'échec du traitement oral (pas d'amélioration dans les 48 heures), il faut référer.

9.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En principe, hormis les soins pour éviter des portes d'entrées (eczéma,...), il n'y a pas de prévention particulière des récurrences à observer, mais ceci est à discuter pour des situations médico-sociales particulières.



## 10. Usage rationnel des antibiotiques en cas de cellulite ou d'érysipèle chez l'enfant en ambulatoire

### 10.1. Que dit l'étude de la littérature ?

10.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

10.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012)

Le GPC BAPCOC 2012 recommande toujours un traitement antibiotique.

10.1.1.2. Que disent les études ?

10.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la cellulite ou l'érysipèle

<b>Antibiotics vs placebo or no treatment for cellulitis or erysipelas</b>
--

Bibliography: Morris 2008
---------------------------

Cette synthèse méthodique n'a trouvé aucune information directe indiquant qu'un traitement par antibiotiques était meilleur qu'aucun traitement.

10.1.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

10.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012)

Le GPC BAPCOC 2012 mentionne qu'en raison de la difficulté d'identifier le pathogène, les experts ont opté pour la cloxacilline ou la flucloxacilline comme premier choix, mais le clinicien peut s'en écarter si les symptômes cliniques lui font suspecter une infection par streptocoques, et dans ce cas préférer prescrire une pénicilline. (Recommandation faible, niveau de preuve bas)

10.1.2.2. Que disent les études ?

10.1.2.2.1. Antibiotique A versus antibiotique B pour la cellulite et l'érysipèle

10.1.2.2.1.1. Clindamycine versus triméthoprime - sulfaméthoxazole

<b>Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections</b>
---

Bibliography: Miller 2015
---------------------------



Cette RCT en double aveugle a comparé un traitement par clindamycine à un traitement par cotrimoxazole pour la cellulite ou les abcès.

Cette étude incluait des enfants et des adultes. Une analyse de sous-groupe chez les enfants (<18 ans) a été effectuée.

La clindamycine était administrée à une dose de 25 – 30 mg/kg/jour pendant 10 jours.

Le cotrimoxazole était administré à une dose de 8 – 10 mg/kg/jour (pour le triméthoprime) pendant 10 jours.

Comme il ne s'agit que d'une seule étude avec une taille d'échantillon relativement faible, notre confiance dans les résultats est limitée.

Un traitement par clindamycine pendant 10 jours, versus traitement par cotrimoxazole pendant 7 à 10 jours, ne montre **pas de différence** statistiquement significative pour la guérison 7 à 10 jours après la fin du traitement chez des enfants présentant une cellulite ou des abcès. (GRADE B)

10.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

10.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

10.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012)

Le GPC BAPCOC 2012 recommande une hospitalisation en cas de dégradation de la santé générale.

10.1.4.2. Que disent les études ?

Pas d'information.

10.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



## 10.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016)

10.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Un traitement par antibiotique est toujours indiqué.

En cas de cellulite simple, le traitement antibiotique peut être initié par voie orale.

En cas de lésions très étendues, d'érysipèle ou de lymphangite associés, de signes systémiques inquiétants (fièvre élevée, altération de l'état général, vomissements, etc.), d'échec du traitement per os initial ou d'immunodépression sous-jacente : un traitement systémique par voie intraveineuse doit être envisagé.

10.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

La durée totale du traitement varie entre 10 et 14 jours. Si un traitement systémique par voie intraveineuse s'avère nécessaire, celui-ci pourra être remplacé par un traitement per os après un intervalle de temps dépendant de l'évolution clinique (régression significative des symptômes généraux/locaux) (Gunderson 2012).

### Traitement per os

1<sup>er</sup> choix: flucloxacilline: 100 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 4 g/jour) pendant 10 jours

Alternatives:

Céfadroxil : 50-150 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 4 g/jour) pendant 10 jours

Amoxicilline-clavulanate: (50-75 mg/kg amoxicilline+12,5-18,75 mg clavulanate/kg)/jour, en 3x, toutes les 8 heures po (maximum 4 g amoxicilline + 1 g clavulanate/jour) pendant 10 jours

Si allergie à la pénicilline IgE-médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 1,8 g) pendant 10 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 10 jours.

Si patient porteur de MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 1,8 g) pendant 14 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 14 jours

### Traitement IV

1<sup>er</sup> choix: flucloxacilline ou oxacilline : 200 mg/kg/jour, en 4 x, toutes les 6 heures IV (maximum 12 g/jour) pendant 10-14 jours



Alternatives: amoxicilline-clavulanate (150 mg/kg amoxicilline+ 15mg/kg clavulanate)/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures IV (maximum 6 g amoxicilline + 600 mg clavulanate/jour) pendant 10-14 jours

Si allergie à la pénicilline IgE-médiée:

- vancomycine: dose de charge de 20 mg/kg (à infuser sur 30 à 60 minutes) puis 40-60 mg/kg/jour en 4 x, toutes les 6 heures et à titrer pour atteindre une concentration sanguine en vallée de 10 à 15 µg/mL
- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po ou 20-30 mg/kg en 4 x, toutes les 6 heures IV et hospitalisation pendant 10-14 jours

Si patient porteur de MRSA connu (choix selon antibiogramme)

- vancomycine: dose de charge de 20 mg/kg (infuser sur 30 à 60 minutes) puis 40-60 mg/kg/jour en 4 x, toutes les 6 heures et à titrer pour atteindre une concentration sanguine en vallée de 15 à 20 µg/mL pendant 14 jours
- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po ou 20-30 mg/kg toutes les 6 heures IV et hospitalisation pendant 14 jours minimum

10.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

10.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

Oui, l'apparition d'une cellulite ou d'un érysipèle chez un nouveau-né ou un nourrisson de moins de 3 mois impliquera directement de référer le patient en milieu hospitalier avec traitement IV et/ou surveillance accrue vu le risque de complications infectieuses plus étendues dans cette tranche d'âge et la présence des germes responsables qui sont à transmission materno-fœtale.

10.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

La présence d'une récurrence étendue et/ou d'une extension rapide sous traitement ou de récurrences multiples doit faire envisager : un échec au traitement initial, la présence d'un germe résistant, une maladie sous-jacente non connue jusqu'alors ou un site profond entretenant l'infection. Une hospitalisation sera dès lors recommandée et un éventuel recours au traitement systémique IV à envisager après bilan microbiologique si possible. La recherche d'un éventuel abcès à drainer doit également avoir lieu. Un portage de MRSA et un dépistage familial peuvent également être envisagés dans ce contexte, avec recherche de toxine (PVL - Panton-Valentine Leukocidine) si abcès/furoncles. Il faut également s'assurer de l'observance parentale.

10.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pas d'information.



### 10.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est fortement conseillé de référer pour avis spécialisé et/ou hospitalisation en cas de :

- échec du traitement initial avec extension des lésions sous traitement ou de récurrences fréquentes et/ou de gravité croissante.
- patient présentant une pathologie sous-jacente sévère (immunodépression congénitale ou iatrogène, diabète mal équilibré, matériel prothétique en place, etc.).
- infection à MRSA
- suspicion de fasciite nécrosante (aspect toxique, lésions d'évolution fulgurante, atteinte multiorganique,...) ou de toxic shock syndrome.
- Skin Scaled Staphylococcal Syndrome (4S)
- Cellulite affectant la région périnéale
- Infection des tissus mous entourant une plaie chirurgicale récente ou un matériel étranger mis en place
- Infection des tissus mous survenant chez un enfant de moins de 3 mois
- Furonculose étendue (drainage des lésions, bilan microbiologique et recherche d'infection à *S. aureus* producteur de PVL à rechercher)

### 10.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En cas de portage connu de MRSA, une décontamination familiale peut être envisagée vu la faible prévalence de MRSA communautaire en Belgique dans la population pédiatrique générale. Cette attitude est plus discutable et à voir au cas par cas pour les patients porteurs de pathologies chroniques lourdes et/ou institutionnalisés.

Un bilan immunitaire doit également être envisagé chez certains patients présentant une infection des tissus mous récidivante ou d'évolution inhabituelle.

En cas d'infection des tissus mous à *Streptococcus* bêta-hémolytique du groupe A (GAS), il est conseillé d'informer les membres de la famille vivant sous le même toit de leur risque potentiellement accru d'infection par ce même pathogène, et ce principalement dans la semaine suivant le début des symptômes du patient déjà atteint. Une vigilance accrue quant à l'apparition de fièvre et/ de signes d'infection cutanée leur est dès lors recommandée, de même qu'un traitement de décontamination par antibiotique per os à spectre étroit de courte durée (céfadroxil 50 mg/kg toutes les 12 heures po pendant 10 jours ; si allergie IgE-médiée : azithromycine 10 mg/kg/jour en 1 x po pendant 3 jours ou clindamycine 15 mg/kg/jour en 2 x po pendant 10 jours) au vu des risques encourus, et ce bien que le bénéfice de cette attitude reste encore à démontrer de façon formelle (Centre for Disease control 2015, Carr 2016).

## 10.3. Conclusion du jury

### 10.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

L'érysipèle étant une infection généralement à streptocoque ou staphylocoque, une antibiothérapie est nécessaire. En cas d'infection très localisée, une antibiothérapie orale peut suffire. Dans les



autres cas ou en présence de signes systémiques inquiétants (fièvre élevée, altération de l'état général, vomissements, etc.), on réfère vers l'hôpital pour une antibiothérapie intraveineuse.

10.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Vu la possibilité d'une infection à staphylocoque, il est indiqué d'utiliser une antibiothérapie adaptée et la flucloxacilline est un premier choix.

1<sup>er</sup> choix: flucloxacilline : 100 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 4 g/jour) pendant 10 jours. (*GRADE C, forte recommandation*)

Si allergie à la pénicilline IgE-médiée:

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 1,8 g) pendant 10 jours. (*GRADE C (low to very low), forte recommandation*)
- triméthoprime + sulfaméthoxazole (8 à 12 mg triméthoprime + 40 à 60 mg sulfaméthoxazole)/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 10 jours. (*avis d'expert, forte recommandation*)

10.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

10.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

De façon générale, la prise en charge d'une infection en-dessous de l'âge de 3 mois et a fortiori en-dessous de 1 mois demande une prise en charge différente en milieu hospitalier et un bilan plus extensif. Ces cas doivent donc être référés vers le spécialiste.

10.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

En cas de récurrence, la référence vers un spécialiste s'avère nécessaire.

10.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Il n'existe aucune raison qui justifierait une approche différente en fonction du contexte, notamment parce que cette maladie n'est pas contagieuse.

10.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est fortement conseillé de référer pour avis spécialisé et/ou hospitalisation en cas de :

- échec du traitement initial avec extension des lésions sous traitement ou de récurrences fréquentes et/ou de gravité croissante.



- patient présentant une pathologie sous-jacente sévère (immunodépression congénitale ou iatrogène, diabète mal équilibré, matériel prothétique en place, etc.).
- infection à MRSA
- suspicion de fasciite nécrosante (aspect toxique, lésions d'évolution fulgurante, atteinte multiorganique,...) ou de toxic shock syndrome.
- Skin Scaled Staphylococcal Syndrome (4S)
- Cellulite affectant la région périnéale
- Infection des tissus mous entourant une plaie chirurgicale récente ou un matériel étranger mis en place
- Infection des tissus mous survenant chez un enfant âgé de moins de 3 mois
- Furonculose étendue (drainage des lésions, bilan microbiologique et recherche d'infection à *S. aureus* producteur de PVL à rechercher)

### 10.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Il n'existe aucune preuve disponible pour la prévention de cette maladie non invasive.



# 11. Usage rationnel des antibiotiques en cas d'infection cutanée à MRSA chez l'enfant en ambulatoire

## 11.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Le groupe bibliographique n'a effectué aucune recherche en littérature sur le MRSA.

## 11.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016)

11.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Un traitement par antibiotique est toujours indiqué.

11.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Impétigo, traitement local : mupirocine onguent 2% toutes les 8 heures pendant 7 jours

Traitement per os :

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours

Érysipèle

Traitement per os:

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 1,8 g) pendant 14 jours
- triméthoprim + sulfaméthoxazole [(8 to 12 mg triméthoprim + 40 to 60 mg sulfaméthoxazole)]/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 14 jours

Traitement IV:

- vancomycine: dose de charge de 20 mg/kg (infuser sur 30 à 60 minutes) puis 40-60 mg/kg/jour, en 4 x, toutes les 6 heures et à titrer pour atteindre une concentration sanguine en vallée de 15 à 20 µg/mL pendant 14 jours
- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po ou 20-30 mg/kg/jour, en 4 x, toutes les 6 heures IV et hospitalisation pendant 14 jours minimum



11.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

11.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

Non, l'approche serait similaire quel que soit l'âge de l'enfant en dehors de la période néonatale.

11.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

**En cas d'érysipèle/cellulite** : La présence d'une récurrence indique la présence d'un germe résistant, une maladie sous-jacente non connue jusqu'alors ou un site profond entretenant l'infection. Une hospitalisation sera dès lors recommandée et un éventuel recours au traitement systémique IV à envisager après bilan microbiologique si possible. La recherche d'un éventuel abcès à drainer doit également avoir lieu. Un portage de MRSA et un dépistage familial peuvent également être envisagés dans ce contexte, avec recherche de toxine (PVL) si abcès/furoncles. Il faut également s'assurer de l'observance parentale.

11.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

En cas d'impétigo

En cas d'épidémie dans une crèche, d'échec d'un traitement récent ou de récurrences multiples : un portage éventuel de MRSA ou de MSSA doit être recherché chez le patient et sa famille. Dans ce cas, le traitement sera adapté selon l'antibiogramme (mupirocine en local, clindamycine si sensible, etc.).

11.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est fortement conseillé de référer pour avis spécialisé et/ou hospitalisation en cas d'infection à MRSA.

11.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

En cas de portage connu de MRSA, une décontamination familiale peut être envisagée vu la faible prévalence de MRSA communautaire en Belgique dans la population pédiatrique générale. Cette attitude est plus discutable et à voir au cas par cas pour les patients porteurs de pathologies chroniques lourdes et/ou institutionnalisés.

Un bilan immunitaire doit également être envisagé chez certains patients présentant une infection des tissus mous récidivante ou d'évolution inhabituelle.



## 11.3. Conclusion du jury

11.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

Les indications de traitement sont les mêmes qu'en cas d'infection à MSSA, seul le choix d'antibiotique sera différent mais on sera particulièrement attentif en cas d'épidémie même intrafamiliale ou d'infection récidivante. (*GRADE : pas d'evidence, forte recommandation*)

Dans tous les cas d'infection cutanée à MRSA, en tenant compte de l'antibiogramme, il est utile de prescrire un antibiotique. Le traitement de l'impétigo pourra se faire en topique sauf en cas d'infection étendue ou réfractaire au traitement local.

L'impétigo nécessite en tous cas au moins un traitement par antibiotique topique, la povidone iodée ne suffisant pas (*GRADE C*). En cas d'échec du traitement local et de dégradation de l'état général - fièvre, complications locales (abcédation, lymphangite, extension rapide), immunodépression - une antibiothérapie systémique est indiquée (*GRADE C, forte recommandation*).

En cas d'érysipèle une antibiothérapie systémique est nécessaire. En cas d'infection très localisée, une antibiothérapie orale peut suffire. Dans les autres cas ou en présence de signes systémiques inquiétants (fièvre élevée, altération de l'état général, vomissements, etc.), on réfère vers l'hôpital pour une antibiothérapie intraveineuse. (*GRADE C, forte recommandation*)

11.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

En cas d'impétigo, le traitement local sera de la mupirocine ou de l'acide fusidique.

Le traitement oral indiqué est :

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po pendant 7 jours
- triméthoprime + sulfaméthoxazole (8 à 12 mg triméthoprime + 40 à 60 mg sulfaméthoxazole)/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 7 jours

En cas d'érysipèle / cellulite, le traitement per os indiqué est :

- clindamycine 30-40 mg/kg/jour, en 3 ou 4 x, toutes les 6 à 8 heures po (maximum 1,8 g) pendant 10 jours
- triméthoprime + sulfaméthoxazole (8 à 12 mg triméthoprime + 40 à 60 mg sulfaméthoxazole)/kg/jour, en 2 x, toutes les 12 heures po pendant 10 jours

11.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

11.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

L'approche serait similaire quel que soit l'âge de l'enfant en dehors de la période néonatale.



### 11.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

La présence d'une récurrence indique la présence d'un germe résistant ou difficile à éradiquer, d'une maladie sous-jacente non connue jusqu'alors ou d'un site profond entretenant l'infection. Une hospitalisation sera dès lors recommandée et un éventuel recours à un traitement systémique IV à envisager après bilan microbiologique si possible. (*GRADE C, forte recommandation*).

### 11.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Nous ne disposons pas de preuves de l'intérêt d'un dépistage systématique sinon chez différents patients évoluant dans un même milieu.

### 11.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

Il est fortement conseillé de référer pour avis spécialisé et/ou hospitalisation en cas d'infection à MRSA.

### 11.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Il ne faut pas prendre de mesures après une première infection isolée. Dans les cas particuliers d'infection récurrente ou affectant plusieurs patients, des mesures de prévention sont à envisager. (*GRADE C, forte recommandation*)



## 12. Usage rationnel des antibiotiques en cas de conjonctivite chez l'enfant en ambulatoire

### 12.1. Que dit l'étude de la littérature ?

12.1.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

12.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAOO conjunctivitis 2013)

#### 12.1.1.1.1. Définition

Le GPC AAOO conjunctivitis 2013 définit le terme conjonctivite comme une inflammation qui affecte principalement la conjonctive.

#### 12.1.1.1.2. Indications pour le traitement antibiotique

Le guide de la BAPCOC 2012 mentionne qu'un traitement contre la conjonctivite bactérienne est efficace (recommandation forte, niveau de preuve modéré) alors que le GPC AAOO indique que la conjonctivite bactérienne bénigne guérit en général d'elle-même (également recommandation forte avec niveau de preuve haut).

Le GPC AAOO, bien qu'il mette en garde contre un usage systématique des antibiotiques topiques, mentionne également qu'une thérapie antibactérienne topique est associée à une rémission clinique et microbiologique plus rapide (recommandation forte, niveau de preuve haut).

LE GPC AAOO conjonctivite 2013 mentionne également que pour une conjonctivite causée par certains pathogènes sexuellement transmissibles (comme la N. gonorrhoea et chlamydia), une antibiothérapie systémique est nécessaire (recommandation forte, haut niveau de preuve).

#### 12.1.1.2. Que disent les études ?

##### 12.1.1.2.1. Antibiotiques versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite

12.1.1.2.1.1. Antibiotiques oraux versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite

<b>Oral antibiotics versus placebo or no treatment for suspected or confirmed bacterial conjunctivitis</b>
--

Bibliography: Epling 2012
---------------------------

Cette méta-analyse a cherché des synthèses méthodiques et RCTs qui comparaient un traitement par antibiotique per os à un placebo ou pas de traitement pour une conjonctivite bactérienne suspectée ou confirmée.

Aucune SM ou RCT n'a été trouvée.



#### 12.1.1.2.1.2. Chloramphénicol topique versus placebo ou pas de traitement pour la conjonctivite

##### **Chloramphenicol versus placebo for suspected bacterial conjunctivitis**

Bibliography: Sheikh 2012

Cette méta-analyse a comparé un traitement par chloramphénicol topique à un placebo pour la conjonctivite infectieuse.

Une étude a été trouvée, qui incluait des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, avec un diagnostic clinique de conjonctivite infectieuse. Ils ont été suivis pendant 6 semaines.

Les gouttes oculaires de chloramphénicol étaient administrées toutes les 2 heures pendant les premières 24 heures quand l'enfant était réveillé, et ensuite 4 fois par jour pendant 48 heures une fois l'infection résorbée.

Un traitement par chloramphénicol topique, versus placebo, ne montre **pas de différence** statistiquement significative de la rémission clinique rapide ou tardive chez les enfants avec une conjonctivite infectieuse présumée. (GRADE A)

### 12.1.2. Question B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

#### 12.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

Le GPC AAoO 2013 ne recommande pas d'antibiotique spécifique mais indique que l'antibiotique à large spectre le plus pratique peut être employé. Le GPC de la BAPCOC 2012 recommande des onguents ophtalmiques avec chlortétracycline ou acide fusidique. Les deux recommandations sont faibles, avec un niveau de preuve bas.

En cas de présence de pathogènes nécessitant une antibiothérapie systémique (voir ci-dessus « Indications pour le traitement antibiotique »), le GPC AAoO ne recommande pas d'antibiotique spécifique, et indique qu'une thérapie empirique peut être considérée.

#### 12.1.2.2. Que disent les études ?

##### 12.1.2.2.1. Antibiotique topique A versus antibiotique topique B pour la conjonctivite bactérienne présumée

###### 12.1.2.2.1.1. Moxifloxacin versus ofloxacin pour conjonctivite bactérienne présumée

##### **Topical moxifloxacin versus topical ofloxacin for suspected bacterial conjunctivitis**

Bibliography: Epling 2012

Cette synthèse méthodique a trouvé une autre synthèse méthodique qui comparait la moxifloxacin topique à l'ofloxacin topique. Elle n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'ofloxacin et la moxifloxacin en ce qui concerne les échecs de traitement (1 RCT, 521 participants ; OR 1,81 (IC 95% : 0,38 à 4,12).

La synthèse de Clinical Evidence n'a pas donné plus de détails et le groupe bibliographique n'a pas pu trouver cette synthèse méthodique ni l'étude à laquelle elle faisait référence, dans les catalogues des



bibliothèques de l'Ugent, de la KUL ou de l'ULB. Le groupe bibliographique ne sait donc pas si cette étude incluait des enfants et il ne peut pas évaluer sa méthodologie.

#### 12.1.2.2.1.2. Acide fusidique versus chloramphénicol pour la conjonctivite bactérienne présumée

<b>Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for suspected bacterial conjunctivitis</b>
---

Bibliography: Epling 2012
---------------------------

Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs comparant deux traitements par antibiotiques topiques pour des conjonctivites supposées bactériennes.

Quatre RCTs qui incluaient des enfants ont été trouvées pour cette comparaison. Aucune de ces études n'avait une population purement pédiatrique, et il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les enfants. Le pourcentage d'enfants dans ces études n'est pas connu non plus.

Toutes les RCTs rapportent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'acide fusidique et le chloramphénicol en ce qui concerne le taux de guérison clinique.

La synthèse de Clinical Evidence n'a pas donné plus de détails et le groupe bibliographique n'a pas pu trouver cette synthèse méthodique ni les études auxquelles elle faisait référence, dans les catalogues des bibliothèques de l'Ugent, de la KUL ou de l'ULB.

#### 12.1.2.2.2. Antibiotique topique A versus antibiotique topique B pour la conjonctivite bactérienne confirmée

##### 12.1.2.2.2.1. Ciprofloxacine versus tobramycine pour la conjonctivite bactérienne confirmée

<b>Topical ciprofloxacin versus topical tobramycin for confirmed bacterial conjunctivitis</b>
---

Bibliography: Epling 2012
---------------------------

Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs comparant deux traitements par antibiotiques topiques pour la conjonctivite bactérienne confirmée.

Une étude qui comparait la ciprofloxacine topique avec la tobramycine topique dans une population pédiatrique a été trouvée. Les enfants inclus étaient âgés de 0 à 12 ans.

Ils étaient soit traités par des gouttes ophtalmiques de ciprofloxacine 0,3% toutes les 2 heures pendant 2 jours, puis 4 fois par jour pendant 5 jours, soit par des gouttes de tobramycine toutes les 2 heures pendant 2 jours, puis 4 fois par jour pendant 5 jours.

La synthèse de Clinical Evidence n'a pas donné plus de détails et le groupe bibliographique n'a pas pu trouver cette synthèse méthodique ni l'étude à laquelle elle faisait référence, dans les catalogues des bibliothèques de l'Ugent, de la KUL ou de l'ULB. Le groupe bibliographique ne peut donc pas évaluer sa méthodologie.

Un traitement par ciprofloxacine topique, versus traitement par tobramycine topique, ne montre **pas de différence** statistiquement significative du taux de guérison clinique chez des enfants avec une conjonctivite bactérienne confirmée. (*GRADE: Insufficient data*)

##### 12.1.2.2.2.2. Acide fusidique versus chloramphénicol pour la conjonctivite bactérienne confirmée

<b>Topical fusidic acid versus topical chloramphenicol for confirmed bacterial conjunctivitis</b>
---

Bibliography: Epling 2012
---------------------------



Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs comparant deux traitements par antibiotiques topiques pour la conjonctivite bactérienne confirmée.

Une étude qui comparait l'acide fusidique topique avec le chloramphénicol topique dans une population pédiatrique a été trouvée. Les enfants inclus étaient âgés jusque 15 ans.

Ils étaient soit traités par un gel d'acide fusidique à 1%, soit par du chloramphénicol ophtalmique 0,5% en gouttes, 4 à 6 fois par jour pendant 7 jours.

La synthèse de Clinical Evidence n'a pas donné plus de détails et le groupe bibliographique n'a pas pu trouver cette synthèse méthodique ni l'étude à laquelle elle faisait référence, dans les catalogues des bibliothèques de l'Ugent, de la KUL ou de l'ULB. Le groupe bibliographique ne peut donc pas évaluer sa méthodologie.

Un traitement par acide fusidique topique, versus traitement par chloramphénicol topique, **augmente** de façon statistiquement significative le taux de guérison clinique chez des enfants avec une conjonctivite bactérienne confirmée. (*GRADE: Insufficient data*)

12.1.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.

12.1.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

12.1.4.1. Que disent les guides de pratique clinique ? (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

Le GPC AAoO Conjunctivitis 2013 note que la plupart des patients peuvent être traités en ambulatoire. Les nouveau-nés doivent être hospitalisés.

Il faut référer à un ophtalmologiste dans le cas d'une perte de vision, de douleurs modérées à sévères, d'écoulements importants, lors d'une atteinte de la cornée, en cas de cicatrices de la conjonctive, de récurrences, d'une anamnèse d'infections oculaires à Herpès Simplex ou si le patient est immunodéficient.

Toutes ces recommandations sont faibles, avec des niveaux de preuve bas.

12.1.4.2. Que disent les études ?

Pas d'information.

12.1.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

L'étude de la littérature par le groupe bibliographique ne fournit pas de données à ce sujet.



### 12.1.1. Traitement non-antibiotique (BAPCOC 2012, AAoO conjunctivitis 2013)

Le GPC AAoO conjunctivite 2013 mentionne le lavage au sérum physiologique en cas de conjunctivite à gonocoque.

Les larmes artificielles, antihistaminiques topiques ou les compresses froides peuvent être employées pour calmer les symptômes de la conjunctivite adénovirale.

## 12.2. Avis de l'expert (Smeesters 2016)

### 12.2.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

L'utilisation d'antibiotiques locaux est indiquée en cas de conjunctivite bactérienne modérée à sévère. En cas de conjunctivite bactérienne légère, une résolution spontanée peut toutefois être raisonnablement attendue chez un hôte normalement immunocompétent, ce pourquoi le recours à un traitement antibiotique local n'est pas obligatoire et sa nécessité à évaluer au cas par cas (American Academy of Ophthalmology 2013, BAPCOC 2012).

L'utilisation d'antibiotiques locaux de même que l'utilisation systématique de corticoïdes est à proscrire en cas de conjunctivite d'origine virale (adénovirus, herpes simplex,...).

En cas de conjunctivite due à un pathogène sexuellement transmissible (gonocoque ou chlamydia trachomatis), un traitement systémique sera alors recommandé. Il faut y penser particulièrement en cas de conjunctivite hyperaiguë survenant chez un adolescent ou un nouveau-né dans les 10 premiers jours de vie (Redbook 2010).

### 12.2.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

#### 12.2.2.1. Traitement local

- Onguent oculaire de chlortétracycline  
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques
- Tobramycine gouttes ou onguent  
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques
- Onguent oculaire d'acide fusidique  
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques

#### 12.2.2.2. Traitement systémique

- Conjonctivite à *N. gonorrhoeae* chez un adolescent: ceftriaxone IV/IM (une dose unique ou 7 jours de traitement si infection disséminée). Un traitement local par antibiotique n'est pas indispensable en cas de traitement systémique (irrigation avec solution saline).
- Conjonctivite à *C. trachomatis* : azithromycine (dose unique de 20 mg/kg po chez adolescent) ou érythromycine (50 mg/kg toutes les 6 heures à donner pendant 14 jours chez le nourrisson <1



mois, traitement local non recommandé). La doxycycline peut également être une alternative chez les enfants de plus de 9 ans et les adolescents.

- Conjonctivite suspectée bactérienne chez un nouveau-né : ceftriaxone IV (dose selon poids de naissance et âge gestationnel) + traitement du Chlamydia trachomatis cf. supra (Bignell 2013).

12.2.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

12.2.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

**Chez les adolescents**, il y a un risque de conjonctivite due à un pathogène sexuellement transmissible (gonocoque ou chlamydia trachomatis). Dans ce cas, un traitement systémique sera recommandé.

**En cas de conjonctivite néonatale** : un frottis à la recherche de ces mêmes germes sera également réalisé en plus de la recherche microbiologique classique visant à rechercher d'autres bactéries pyogènes. Un traitement systémique est recommandé si l'étiologie bactérienne se confirme. Le portage des germes responsables d'IST (infection sexuellement transmissible) sera également recherché afin de les traiter chez la mère et son/ses partenaires.

12.2.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

Pas d'information.

12.2.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Pas d'information.

12.2.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

- Toute infection oculaire survenant chez [...] un hôte immuno-compromis ou souffrant d'une autre pathologie oculaire connue doit être référée en milieu spécialisé.
- Toute évolution insatisfaisante après 48 heures de traitement local, augmentation de la douleur sous traitement, perte visuelle, accentuation de l'écoulement, suspicion d'atteinte cornéenne ou observation d'une lésion cicatricielle conjonctivale impliquera de référer chez un ophtalmologue en vue d'écarter d'autres étiologies ou l'extension de l'infection dans les parties plus profondes de l'œil.
- Par ailleurs, il est conseillé de référer également en cas d'épisodes récidivants ou d'antécédents d'autres infections oculaires et en particulier aux virus Herpes ou adénovirus.

12.2.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

Pas d'information.



## 12.3. Conclusion du jury

12.3.1. Question A. Dans quelles situations cliniques précises est-il utile (efficacité (guérison clinique, prévention des complications)/sécurité/tolérance) de prescrire un antibiotique ?

La cause de la conjonctivite est plus souvent virale que bactérienne.

En cas de forte présomption de conjonctivite virale, les antibiotiques ne sont pas recommandés.

En cas de conjonctivite purulente légère à modérée, une antibiothérapie locale peut être postposée au profit d'un nettoyage (sérum physiologique, camomille,...) (*GRADE A, forte recommandation*).

Chez le nouveau-né âgé de moins de 1 mois, une étiologie d'origine génitale maternelle (Chlamydia, gonocoque) est à craindre en particulier si la prophylaxie à la naissance n'a pas été administrée. Dans ces situations, il faut référer à la deuxième ligne.

Un traitement systémique est recommandé s'il y a une suspicion d'une infection à gonocoque ou à chlamydia ; un frottis avec une culture sera réalisé dans ces cas (*GRADE A, forte recommandation*).

12.3.2. Questions B-C. Quel est l'antibiotique de premier choix et quelles sont les alternatives ? A quelle dose, quelle fréquence et pour quelle durée ?

Dans les cas légers, les antibiotiques ne sont pas nécessaires. Il suffit de rincer les yeux avec du sérum physiologique.

Les larmes artificielles, les antihistaminiques topiques ou les compresses froides peuvent être employées pour calmer les symptômes. (*Faible recommandation*)

En l'absence d'amélioration après 48 heures, il faut réévaluer la situation et envisager l'usage d'antibiotiques.

### Traitement local

De la littérature, il ressort une efficacité équivalente entre la tobramycine, l'acide fusidique et la ciprofloxacine et l'ofloxacine. Il n'y a pas d'étude concernant la chlortétracycline. Il convient de parler du choix et des modalités d'administration en concertation avec les parents.

- Onguent oculaire de chlortétracycline  
4 à 6 applications/jour jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques
- Tobramycine gouttes ou onguent  
En cas de pathologie légère : 1 ou 2 goutte(s) dans l'œil/les yeux toutes les 4 heures ou une petite quantité d'onguent 2 à 3 fois par jour.  
Jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques
- Onguent oculaire d'acide fusidique  
Jusqu'à 48 heures après la guérison des symptômes cliniques  
2 fois par jour  
(*GRADE C, faibles recommandations*)



Les mesures suivantes sont utiles pour réduire l'absorption systémique après administration des gouttes oculaires :

- Fermer la paupière pendant 2 minutes ;
- Compresser le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.

**Traitement systémique :**

- Conjonctivite à *N. gonorrhoeae* chez un adolescent : ceftriaxone IV/IM (une dose unique ou 7 jours de traitement si infection disséminée). Un traitement local par antibiotique n'est pas indispensable en cas de traitement systémique (irrigation avec du sérum physiologique).
- Conjonctivite à *C. trachomatis* : azithromycine (dose unique de 20 mg/kg po chez un adolescent). La doxycycline peut également être une alternative chez les enfants de plus de 9 ans et les adolescents.

12.3.3. Question D. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge, de la fréquence des récurrences, du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

12.3.3.1. L'approche doit-elle être différente en fonction de l'âge ?

Il y a un intérêt à pratiquer un frottis avec culture chez l'adolescent en cas de conjonctivite bactérienne de mauvaise évolution sous traitement habituel. Il y a un risque de conjonctivite due à un pathogène sexuellement transmissible (gonocoque ou chlamydia trachomatis). Dans ce cas, un traitement systémique sera recommandé et une référence organisée pour une prise en charge IST.

Une conjonctivite bactérienne est plus fréquente chez le jeune nourrisson (de moins de 6 mois) suite à une obstruction du canal lacrymal.

12.3.3.2. L'approche doit-elle être différente en fonction de la fréquence des récurrences ?

Il faut rechercher le facteur favorisant et faire un frottis en cas de récurrence.

12.3.3.3. L'approche doit-elle être différente en fonction du contexte (crèche, traitement récent,...) ?

Il n'existe aucune preuve indiquant que l'enfant doit rester à la maison.

12.3.4. Question E. Dans quels cas faut-il référer ?

L'avis de l'expert correspond à la littérature présentée.

- Toute infection oculaire survenant chez un hôte immuno-compromis ou souffrant d'une autre pathologie oculaire connue doit être référée en milieu spécialisé.
- Toute évolution insatisfaisante après 48 heures de traitement local, augmentation de la douleur sous traitement, perte visuelle, accentuation de l'écoulement, suspicion d'atteinte cornéenne ou observation d'une lésion cicatricielle conjonctivale impliqueront de référer chez un ophtalmologue en vue d'écarter d'autres étiologies ou l'extension de l'infection dans les parties plus profondes de l'œil.



- Par ailleurs, il est conseillé de référer également en cas d'épisodes récidivants ou d'antécédents d'autres infections oculaires et en particulier aux virus Herpes ou adénovirus.

### 12.3.5. Question F. Une prévention des récurrences d'infection est-elle nécessaire et dans quels cas ?

La prévention systématique n'est pas recommandée en cas de guérison complète.



# Conclusion générale

Le jury formule les conclusions générales suivantes :

- Depuis leur commercialisation, les antibiotiques ont été largement surutilisés. Cela met aujourd'hui en péril la santé publique par la sélection de plus en plus fréquente de bactéries multi-résistantes, compliquant la prise en charge de certaines infections normalement banales. Cette prise en charge nécessite fréquemment l'utilisation de combinaisons d'antibiotiques à large spectre augmentant le risque d'effets indésirables individuels et entraîne des dépenses inutiles pour la sécurité sociale.
- Les sources bibliographiques sont problématiques parce qu'elles ne répondent pas à des questions cliniques pertinentes, mais bien à des impératifs de régulation pour l'enregistrement de nouveaux médicaments. Les indications étudiées ne sont pas nécessairement adaptées à l'épidémiologie locale ou à un besoin clinique et les critères diagnostiques ou thérapeutiques utilisés sont souvent très hétérogènes. Certaines de ces études datent, ce qui peut en obérer les conclusions dans la mesure où l'épidémiologie infectieuse a connu une importante évolution ; ceci est patent pour les complications infectieuses des infections dues au *streptocoque bêta-hémolytique du groupe A*.
- Le traitement antibiotique systématique de tout syndrome infectieux plus ou moins focal doit être *proscrit*. Une évaluation sérieuse des rapports risques/avantages doit être réalisée au préalable.
- Avant toute chose, le médecin doit réaliser une anamnèse soignée et un examen physique approfondi de l'enfant, ce qui, chez le nourrisson, est parfois un défi sérieux. Raison pour laquelle il est recommandé de référer tout nourrisson fébrile âgé de 0 à 1 mois vers la deuxième ligne de soins.
- Concernant la prescription d'antibiotique en cas de suspicion d'infection bactérienne aiguë des voies respiratoires supérieures (otite moyenne aiguë, angine, sinusite bactérienne aiguë), le jury opte pour une *décision partagée* entre les médecins et les parents correctement informés (en suivant les principes de la médecine factuelle (Evidence-Based Medicine - EBM)). Dans tous les cas, que l'antibiotique soit prescrit ou non, la démarche doit être accompagnée d'une surveillance attentive et continue en vue d'une éventuelle dégradation de l'état de l'enfant dans les heures qui suivent son examen.
- La *pharyngotonsillite aiguë* est une infection le plus souvent virale (85%). Si elle est bactérienne dans 15% des cas, cette infection se résout néanmoins sans antibiotique dans la toute grande majorité des cas.
- La *trachéite bactérienne* comme l'*épiglottite* sont des pathologies devenues très rares mais elles constituent des urgences médicales qui nécessitent une référence vers la deuxième ligne.
- La *bronchite*, comme la *bronchiolite*, est toujours virale et ne nécessite pas d'antibiotique.



- Pour les *gastro-entérites aiguës*, les antibiotiques ne sont pas recommandés sauf dans les cas graves (fièvre importante associée à des diarrhées purulo-sanglantes, à une dégradation ou à une immunodépression ou chez l'enfant âgé de moins de 3 mois). Dans ces cas un traitement IV sera entrepris.
- En pédiatrie ambulatoire, la prescription d'antibiotiques peut et doit être très limitée. La revue de littérature réalisée lors de ce travail de consensus nous a permis d'identifier 5 indications pour lesquelles une antibiothérapie peut être nécessaire chez des enfants âgés de 6 mois à 15 ans, pris en charge en première ligne :
  1. Otite moyenne aiguë, sur base d'un diagnostic clinique certain, avec en premier choix l'amoxicilline. On prescrira plus facilement entre 6 mois et 2 ans et plus rarement chez les plus grands. Dans tous les cas, la prescription pourra être différée de 48 à 72 heures et on privilégiera le traitement antidouleur.
  2. Pneumonie non compliquée sur base d'un diagnostic clinique, avec en premier choix l'amoxicilline.
  3. Infection urinaire (cystite ou pyélonéphrite) prouvée sur base d'un diagnostic microbiologique, avec en premier choix la nitrofurantoïne pour les cystites.
  4. Infection cutanée (impétigo ou érysipèle) si un traitement systémique est nécessaire avec la flucloxacilline en premier choix. Dans la plupart des cas d'impétigo, un traitement local à base d'acide fusidique suffira.
  5. Sinusite bactérienne aiguë sur base d'un diagnostic clinique, avec en premier choix l'amoxicilline. Même si le plus souvent, l'antibiothérapie ne sera pas nécessaire et peut, comme pour l'otite moyenne aiguë, être différée de 48-72 heures.
- En ce qui concerne le *choix de l'antibiotique*, la palme revient à l'amoxicilline dans la très grande majorité des cas. L'amoxiclavulanate n'étant un antibiotique de premier choix que dans un nombre limité de cas en cas d'infection aiguë chez un enfant (p. ex. en cas de persistance des symptômes), provoque davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux. Le jury souligne l'intérêt de l'importance de prescrire de l'amoxicilline à une dose correcte, ce qui devrait être suffisant pour combattre l'infection en fonction des chiffres actuels de résistance.
- Le jury rappelle opportunément que le BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee) a la charge de déterminer la politique de prescription d'antibiotiques en Belgique.
- Le jury insiste sur le fait que l'antibiothérapie pédiatrique est une arme essentielle qui, pour rester efficace, doit être utilisée avec discernement. Ce jugement procède d'une bonne connaissance de l'épidémiologie infectieuse pédiatrique et d'une appréciation judicieuse du risque. L'anamnèse des parents et l'examen de l'enfant sont les éléments clés d'un bon diagnostic avec une attention particulière aux réactions et inquiétudes des parents.

# Bibliographie

## Guides de pratique sélectionnés

Abbreviation	Guideline
<b>AAoO conjunctivitis 2013</b>	American Academy of Ophthalmology – Preferred Practice Pattern Conjunctivitis ; 2013
<b>AAP AOM 2013</b>	Lieberthal A., Carroll A., Chonmaitree et al.; American Academy of Pediatrics: The diagnosis and management of acute otitis media; Pediatrics 2013;131:e964-99.
<b>AAP sinusitis 2013</b>	Wald E., Applegate K., et al.: American Academy of Pediatrics - Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years. Pediatrics 2013;132:e262-80.
<b>AAP UTI 2011</b>	AAP – American Academy of Pediatrics : Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months – 2011 (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011)
<b>BAPCOC 2012</b>	BAPCOC - Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk; editie 2012/ Guide Belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire; édition 2012
<b>BTS CAP 2011</b>	British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 (Harris 2011)
<b>DM acute cough 2011</b>	Domus Medica acute hoest – opvolgrapport 2011 (Coenen S., Van Royen P., Van Poeck K., Michels J., Dieleman P., Lemoyne S., et al. Acute Hoest. 2008.)
<b>DM acute GE 2010</b>	Domus Medica - Acute gastro-enteritis; 2010 (Van Winckel 2010)
<b>ESPGHAN-ESPID AGE 2014</b>	ESPGHAN/ESPID - Evidence-based guidelines for the management of acute gastro-enteritis in children in Europe; 2014 (Guarino 2014)
<b>IDSA CAP 2011</b>	Infectious Diseases Society of America – The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age – 2011 (Bradley 2011)
<b>IDSA sinusitis 2012</b>	Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:e72-e112.
<b>IDSA strep throat 2012</b>	Shulman S., et al.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America
<b>NHG acute diarrhea 2014</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute diarrhea (M34)



	[Guideline]. 2014. Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-diarree">https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-diarree</a> .
<b>NHG AOM 2014</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners. Otitis media acuta bij kinderen (M09) [Guideline]. 2014. Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/otitis-media-acuta-bij-kinderen">https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/otitis-media-acuta-bij-kinderen</a> .
<b>NHG sinusitis 2014</b>	NHG- Dutch College of General Practitioners – Standaard acute rhinosinusitis – 2014. Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-rhinosinusitis">https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-rhinosinusitis</a> .
<b>NHG sore throat 2015</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners. Acute keelpijn (M11) [Guideline]. 2015. Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-keelpijn">https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/acute-keelpijn</a> .
<b>NHG UWI 2013</b>	NHG - Dutch College of General Practitioners. Urineweginfecties (M05) [Guideline]. 2013. Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties">https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/urineweginfecties</a> .
<b>NICE bronchiolitis 2015</b>	National Institute for Health and Care Excellence – Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children - 2015
<b>NICE respiratory tract 2008</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence: Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. 2008. (reaffirmed 2012)
<b>SIGN sore throat 2010</b>	SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy (SIGN CPG 117) [Guideline]. 2010. Available from: <a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/117/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/117/index.html</a> .
<b>UoM AOM 2013</b>	University of Michigan Health System – Otitis Media; 2013

## Références

(Al-Dabbagh 2004) Al-Dabbagh SA, Al-Zubaidi SN. The validity of clinical criteria in predicting pneumonia among children under five years of age. *J Family Community Med* 2004; 11: 11-16.

(Allen 2013) Allen UD. The use of antiviral drugs for influenza: guidance for practitioners, 2012/2013; paediatric summary. *Paediatr Child Health* 2013; 18: 155-158.

(Altamimi 2012) Altamimi S, Khalil A, Khalawi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;8:Cd004872.

(American Academy of Ophthalmology 2013) American Academy of Ophthalmology, preferred practice pattern conjunctivitis ; 2013.

(Arroll 2002) Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce the use of antibiotics for the common cold? A single-blind controlled trial. *The Journal of family practice* 2002;51:324-8.

(Bignell 2013) Bignell C, Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013 Feb;24(2):85-92.

(Bluestone 2007) Bluestone CD, Klein JO. Otitis media in children and infants. 4th Edition 2007, BC Decker Inc, Hamilton

(Bowen 2012) Bowen AC, Tong SY, Andrews RM, O'Meara IM, McDonald MI, Chatfield MD, et al. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2014;384:2132-40.



- (Bradley 2011) Bradley JS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-e76.
- (Brolin 1978) Brolin L, Wernstedt L. Radiographic appearance of mycoplasma pneumoniae. *Scand J Resp Dis* 1978; 59: 179-189
- (Brook 1997) Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of bacterial tracheitis in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997; 133: 16-18.
- (Broughton 1986) Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:71-85.
- (Carr 2016) Carr J et al. Are household contacts of patients with invasive group A streptococcal disease at higher risk of secondary infection? *Archives of disease in childhood*. 2016;101:198–201.
- (Centre for Disease control 2015) Public Health management of invasive group A streptococcal infection, Centre for Disease control, Northern territory of Australia, November 2015.
- (Chang 2012) Chang A. Bronchitis. In: Kendig and Chernick's eds *Disorders of the Respiratory Tract in Children* Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 437
- (Christopher 2010) Christopher Prince RH, David Kirubah V, John Sushil M, Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- (Collard 2014) Collard L, G.C., Ghuyssen MS, et al, Protocole abrégé de prise en charge de l'infection urinaire aux urgences, 2014: Pédiatrie, CHC de Liège, Belgique.
- (Cronin 2013) Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Archives of disease in childhood* 2013;98:299-303.
- (De Backer 2008) De Backer, D., et al., Evolution of bacterial susceptibility pattern of Escherichia coli in uncomplicated urinary tract infections in a country with high antibiotic consumption: a comparison of two surveys with a 10 year interval. *J Antimicrob Chemother*, 2008. 62(2): p. 364-8.
- (de Olarte 1974) Garcia de Olarte D, Trujillo H, Agudelo N, Nelson JD, Haltalin KC. Treatment of diarrhea in malnourished infants and children. A double-blind study comparing ampicillin and placebo. *American journal of diseases of children (1960)* 1974;127:379-88.
- (De Wit 2001) De Wit M, Koopmans M, Kortbeek L et al. Etiology of gastro-enteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 33: 280-8
- (Dhooge en Van Hoecke 2016) Dhooge I, Van Hoecke H. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg: NKO Infecties: acute otitis media, keelpijn en acute rhinosinusitis. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Ellison 2015) Ellison RT, Donowitz GR. Acute pneumonia. In : Mandell, Douglas, Bennett's , eds. *Principles and practices of infectious diseases* Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 843.
- (Epling 2012) Epling J. Bacterial conjunctivitis. *BMJ clinical evidence* 2012;2012.
- (Esposito 2002) Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345–1352.
- (Eyigor 2005) Eyigor H, Basak S. Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2005;15(3-4):49-55.
- (Falagas 2008) Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clinic proceedings* 2008;83:880-9.
- (Farley 2014) Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;10:Cd005189.
- (Feizizadeh 2014) Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014;134:e176-91.
- (Ficnar 1997) Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K, Matrapazovski M, Klinar I. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. *Croatian Azithromycin Study Group. Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 1997;9:38-43.



- (Fitzgerald 2012a) Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;8:Cd006857.
- (Fitzgerald 2012b) Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M. Interventions for covert bacteriuria in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;2:Cd006943.
- (Fokkens 2012) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol Suppl.* 2012 Mar;(23): 1-298.
- (Frère 2016) Frère J. L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en pratique ambulatoire. La cystite et la pyélonéphrite chez l'enfant de 0 à 15 ans. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Gardiner 2015) Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1:Cd004875.
- (Gauthier 2012) Gauthier M., B.S., Garel L., et al, Prise en charge des infections urinaires, 2012: CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.
- (Gisselsson-Solen 2015) Gisselsson-Solen M. Acute otitis media in children-current treatment and prevention. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(5):476.
- (Godefroid 2013) Godefroid N., V.d.L.D., Tuerlinckx D., Protocole de prise en charge de la pyélonéphrite aiguë chez l'enfant, 2013: UCL, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Belgique.
- (Goldenberg 2015) Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;12:Cd004827.
- (Greenberg 2014) Greenberg D, Givon-Lavi N, Sadaka Y, Ben-Shimol S, Bar-Ziv J, Dagan R. Short-course antibiotic treatment for community-acquired alveolar pneumonia in ambulatory children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal* 2014;33:136-42.
- (Grijalva 2015) Grijalva CG et al. Association between hospitalization with community-acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA* 2015; 314: 1488-1497.)
- (Guarino 2014) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe : Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152
- (Gunderson 2012) Gunderson CG1, Martinello RA. *J Infect.* 2012 Feb;64(2):148-55. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas.
- (Haider 2008) Haider Batool A, Lassi Zohra S, Bhutta Zulfiqar A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
- (Halsted 1968) Halsted C, Lepow ML, Balassanian N, Emmerich J, Wolinsky E. Otitis media. Clinical observations, microbiology, and evaluation of therapy. *Am J Dis Child.* 1968 May;115(5):542-51
- (Hari 2015) Hari P, Hari S, Sinha A, Kumar R, Kapil A, Pandey RM, et al. Antibiotic prophylaxis in the management of vesicoureteric reflux: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2015;30:479-86.
- (Harper 2009) Harper SA et al. Seasonal influenza in adults and children- diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 1003-1032
- (Harris 2011) Harris M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: (suppl 2) : ii1-ii23.
- (Hay 2003) Hay AD et al. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care : a prospective cohort study. *Family Practice* 2003; 20: 696-705
- (Holstiege 2013) Holstiege J et al. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 2013;172:787-795.
- (Holstiege 2014) Holstiege J et al. Systemic antibiotic prescribing to paediatric outpatients in 5 European countries: a population-based cohort study. *BMC Pediatrics* 2014;14:174.



- (Hopkins 2006) Hopkins A et al. Changing epidemiology of life-threatening upper airway infections: the reemergence of bacterial tracheitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1418-1421.
- (IDSA 2011) IDSA Guidelines; Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 1-38.
- (Infospot 2012) Infospot Geneesmiddelengebruik bij kinderen, RIZIV 2012.
- (Jacobs 2001) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596.
- (Jadavji 1997) Jadavji T et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Can Med Assoc J* 1997; 156: S703-7011.
- (Jibril 1989) Jibril HB, Ifere OA, Odumah DU. An open, comparative evaluation of amoxicillin and amoxicillin plus clavulanic acid ('Augmentin') in the treatment of bacterial pneumonia in children. *Current medical research and opinion* 1989; 11: 585-92.
- (Johnson 2009) Johnson D. Croup. *BMJ clinical evidence* 2009;2009.
- (Khoshdel 2014) Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean journal of pediatrics* 2014;57:479-83.
- (Koning 2012) Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;1: Cd003261.
- (Koninklijk Besluit 21.12.2000) Koninklijk Besluit van 21 december 2000; hoofdstuk IV : § 386000
- (Kozyrskyj 2010) Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010: Cd001095.
- (Laopaiboon 2015) Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Larcombe 2015) Larcombe J. Urinary tract infection in children: recurrent infections. *BMJ clinical evidence* 2015;2015.
- (Lassi 2014a) Lassi ZS, Das JK, Haider SW, Salam RA, Qazi SA, Bhutta ZA. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in children between 2 and 59 months of age. *Archives of disease in childhood* 2014;99:687-93.
- (Lassi 2014b) Lassi ZS, Kumar R, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Antibiotic therapy versus no antibiotic therapy for children aged two to 59 months with WHO-defined non-severe pneumonia and wheeze. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;5: Cd009576.
- (Le Saux 2016) Le Saux N, Robinson JL; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Management of acute otitis media in children six months of age and older. *Paediatr Child Health*. 2016; 21(1):39-50.
- (Little 2005) Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;293:3029-35.
- (Lodha 2013) Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;6: Cd004874.
- (Lynch 2004) Lynch T et al. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs. *Pediatrics* 2004; 113: e186-e189.
- (Mahabee-Gittens 2005) Mahabee-Gittens et al. Identify children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 44: 427- 435.
- (McCallum 2015) McCallum GB, Morris PS, Grimwood K, Maclennan C, White AV, Chatfield MD, et al. Three-weekly doses of azithromycin for indigenous infants hospitalized with bronchiolitis: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Frontiers in pediatrics* 2015;3:32.
- (Meissner 2016) Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374: 62-72.
- (Michelow 2004) Michelow AC et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 1123: 701-707.



- (Miller 2015) Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *The New England journal of medicine* 2015;372:1093-103.
- (Morris 2008) Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *BMJ clinical evidence* 2008;2008.
- (Ng 2015) Ng GJ, Tan S, Vu AN, Del Mar CB, van Driel ML. Antibiotics for preventing recurrent sore throat. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;7:Cd008911.
- (NHG 2013) NHG - Dutch College of General Practitioners. Urineweginfecties (M05) [Guideline]. 2013. .
- (NHG 2014) NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) "NHG-standaard acute diarree" 2014
- (NICE 2009) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis - diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. 2009.
- (Oberhelman 1987) Oberhelman RA, Javier de la Cabada F, Vasquez Garibay E, Bitsura JA, DuPont HL. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of acute diarrhea in a Mexican pediatric population. *The Journal of pediatrics* 1987;110:960-5.
- (Osborne 1978) Osborne D. Radiologic appearance of the lower respiratory tract in infants and children *AJR* 1978; 130: 29-33
- (Palafox 2000) Palafox et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis child* 2000; 82: 41-45.
- (Raes 2016) Raes M. Het rationeel gebruik van de antibiotica bij het kind (0 – 15 jaar) in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Rajesh 2013) Rajesh SM, Singhal V. Clinical Effectiveness of Co-trimoxazole vs. Amoxicillin in the Treatment of Non-Severe Pneumonia in Children in India: A Randomized Controlled Trial. *International journal of preventive medicine* 2013;4:1162-8.
- (Rambaud-Althaus 2015) Rambaud-Althaus C, Althaus F, Centon B, D'Acremont V. Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 439-450.
- (Redbook 2010) Redbook edition 2010.
- (Rynnel-Dagöö 1992) Rynnel-Dagöö B, Lindberg K, Bagger-Sjöbäck D, et al. Middle ear disease in cleft palate children at three years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992;23(3):201-9
- (Sheikh 2012) Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck Constant P, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- (Shekelle 2010) Shekelle PG, Takata G, Newberry SJ, Coker T, Limbos MA, Chan LS, et al. Management of Acute Otitis Media: update. Evidence report/technology assessment 2010:1-426.
- (Smeesters 2016) Smeesters P. L'usage rationnel des antibiotiques chez l'enfant en ambulatoire. Réponses aux questions pour le jury (items 10-13). Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Smith 2013) Smith MJ. Evidence for the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: a systematic review. *Pediatrics* 2013;132:e284-96.
- (Smith 2014) Smith Susan M, Fahey T, Smucny J, Becker Lorne A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Smyth 1998) Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31- 40.
- (Spinks 2013) Spinks A, Glasziou Paul P, Del Mar Chris B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (Spurling 2011) Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6): CD005189
- (Spurling 2013) Spurling Geoffrey KP, Del Mar Chris B, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (Stein 2015) Stein, R., et al., Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*, 2015. 67(3): p. 546-58.
- (Strohmeier 2014) Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:Cd003772.



- (Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI 2011) Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011. 128: p. 595-610.
- (Szajewska 2014) Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 2014;103:249-55.
- (Tamir 2015) Tamir SO, Roth Y, Dalal I, et al. Changing trends of acute otitis media bacteriology in central Israel in the pneumococcal conjugate vaccines era. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(2):195-9.
- (Thanaviratananich 2013) Thanaviratananich S, Laopaiboon M, Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;12:CD004975.
- (Thompson 2013) Thompson M et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: 1-19.
- (Tibballs 2011) Tibballs J, Watson T. Symptoms and signs differentiating croup and epiglottitis. *J Paediatr Child Health* 2011; 47: 77-82.
- (Tjon a Ten 1999) Tjon a Ten WE. Kinderen opgenomen wegens acute gastro-enteritis. II. Geen verband tussen klinische kenmerken en geïsoleerde verwekkers uit feces. *Ned. Tijdschr. Geneesk* 1999; 143: 306-8
- (Vaile 2006) Vaile L, Williamson T, Waddell A, et al. Interventions for ear discharge associated with grommets (ventilation tubes). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD001933.
- (Van de Castele 2016) Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van de antibiotica bij het kind in de ambulante zorg. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (van der Donk 2012) van der Donk, C.F., et al., Antimicrobial resistance and spread of multi drug resistant *Escherichia coli* isolates collected from nine urology services in the Euregion Meuse-Rhine. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e47707.
- (van Dongen 2014) van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, et al. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2014;370(8):723-33.
- (van Driel 2013) van Driel ML, De Sutter AI, Keber N, Habraken H, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;4:CD004406.
- (Van Lierde 2016) Van Lierde S. Antibiotica bij kinderen met acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Van Winckel 2010) Van Winckel M, Chevalier P, De Loof G et al. *Domus Medica – Aanpak van acute gastro-enteritis in de ambulante praktijk*. 2010.
- (Vanhoof 2001) Vanhoof, R., et al., Study of the in vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid and other beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* isolated from urine specimens. *Acta Clin Belg*, 2001. 56(1): p. 32-7.
- (Venekamp 2015) Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;6:CD000219.
- (Verhaegen 2016) Verhaegen J. Overzicht van de voornaamste pathogenen in de ambulante praktijk in de resistentie tegen antibiotica. Consensusvergadering RIZIV 2 juni 2016.
- (Vilas-Boas 2014) Vilas-Boas AL, Fontoura MS, Xavier-Souza G, Araujo-Neto CA, Andrade SC, Brim RV, et al. Comparison of oral amoxicillin given thrice or twice daily to children between 2 and 59 months old with non-severe pneumonia: a randomized controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2014;69:1954-9.
- (Virkki 2002) Virkki R, Juven T, Rikalainen H, et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438–441.
- (Wald 2014) Wald, R., *Cystitis and Pyelonephritis*, in Feigin and Cherry's text book of Pediatric infectious diseases. 2014, Elsevier Saunders: USA. p. 535-53.
- (Walsh 2015) Walsh EE. Acute bronchitis. In : Mandell, Douglas, Bennett's , eds. *Principles and practices of infectious diseases* Philadelphia: Elsevier Saunders 2015: 807.



(Wang 2012) Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Oct 17: CD009175.

(Wang 2015) Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology* 2015;193:963-9.

(Wark 2015) Wark P. Bronchitis (acute). *BMJ clinical evidence* 2015;2015.

(Westley 1978) Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup: a double-blind study. *Am J Dis Child.* 1978 May;132(5):484-7.

(WHO 1984) WHO Programme for the control of acute respiratory infections. Case management of acute respiratory infections in children in developing countries. Report of a working group meeting. Geneva: World Health Organisation; 1984. WHO/RSD/85.15.

(Williams 2010) Williams, G.J., et al., Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(4): p. 240-50.

(Williams 2011) Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011: Cd001534.

(ZATT richtlijn 2007) Richtlijn ziekten van adenoïd en tonsillen in de tweede lijn' 2007 (ZATT richtlijn), Nederlandse Vereniging voor KNO-heelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied

# ADDENDUM 1: ETUDE DE LA LITTÉRATURE - Sécurité des fluoroquinolones chez l'enfant

Le groupe bibliographique a trouvé plusieurs synthèses méthodiques qui évaluent la sécurité des quinolones chez les enfants.

- Une synthèse méthodique par Adefurin 2011 a rassemblé toutes les publications sur la **ciprofloxacine** (RCT, observationnelles, cas cliniques,...). Sur base des données rassemblées de 23 études, (R)CTs et études de cohort, avec au total >23 000 patients, le rapport de cotes calculé pour **l'arthropathie** avec la ciprofloxacine est de 1,57 (**IC95% : 1,26 à 1,97**). L'auteur note que tous les cas d'arthropathie s'améliorent ou se résolvent suite à la prise en charge.
- Une synthèse méthodique par Kaguelidou 2011 a évalué la sécurité de la **ciprofloxacine** chez les nouveaux-nés. Une analyse rassemblée des 5 études de cohortes, avec au total 1000 enfants, n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre la ciprofloxacine et les autres antibiotiques pour les troubles **musculo-squelettique**. La plupart des études n'avaient effectuées qu'une évaluation clinique et n'avaient pas effectuées de suivi sur le long terme.
- Une synthèse méthodique par Rosanova 2010 a étudié les **effets indésirables musculo-squelettiques des fluoroquinolones**. Cette synthèse incluait 3 RCTs et 5 études observationnelles avec un total de 23166 patients. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les fluoroquinolones et le groupe contrôle (autres antibiotiques) (OR 1.02, IC 95% 0.76 to 1.38). Les critères d'inclusions des RCTs étaient plus rigoureux que ceux d'Adefurin 2011 mais certaines études étaient incluses par les deux synthèses.

Le groupe bibliographique a trouvé des informations supplémentaires sur la sécurité de la ciprofloxacine dans des RCTs.

- Les données de l'homologation par la FDA de la **ciprofloxacine** étaient basées sur de RCTs de non infériorité avec un total de 684 enfants (Bradley 2011). La non infériorité de la ciprofloxacine, comparée aux autres antibiotiques, pour l'arthropathie à 6 semaines et à 1 an n'a pu être établie. Les effets indésirables neurologiques ont été rapportés comme étant « similaires ».

Le groupe bibliographique a aussi trouvé des informations supplémentaires sur la sécurité de la lévofloxacine dans des RCTs.

- Une analyse sommée de 3 RCTs avec un total de 2523 enfants par Noel 2007 a montré plus de troubles des articulations portantes avec la lévofloxacine comparée à des autres antibiotiques à 2 mois (1,9% vs 0,7%, p=0,25) et à 1 an (2,9% vs 1,6%, p=0,047). A 1 an, 85% des ces cas étaient des douleurs articulaires. Il n'y avait pas d'autres cas de troubles structurels des articulations.

207 de ces enfants ont été suivis pendant un total de 5 ans, à cause de certaines anomalies des articulations ou d'un retard de croissance à 1 an. A 5 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative des troubles musculo-squelettiques entre les enfants ayant eu du lévofloxacine et ceux ayant eu d'autres antibiotiques (Bradley 2014).

Aucun des cas n'était estimé comme "probablement lié au médicament d'étude". Cependant seulement 49% des enfants ont eu un suivi complet de 5 ans.

## Conclusion :

Il y a certaines preuves qu'il existe un risque de problèmes musculo-squelettiques / arthropathies lié à l'emploi de fluoroquinolones chez les enfants (qualité de l'évidence : basse).



Il y a des preuves limitées que ces effets indésirables se résorbent avec le temps en ne donnant pas de troubles musculo-squelettiques à long terme (qualité de l'évidence: très basse).

### Références

(Adefurin 2011) Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Archives of disease in childhood* 2011;96:874-80.

(Bradley 2011) Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious D, American Academy of P. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011;128:e1034-45.

(Bradley 2014) Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics* 2014;134:e146-53.

(Kaguelidou 2011) Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *The Pediatric infectious disease journal* 2011;30:e29-37.

(Noel 2007) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26:879-91.

(Rosanova 2010) Rosanova MT, Lede R, Capurro H, Petrunaro V, Copertari P. [Assessing fluoroquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis]. *Archivos argentinos de pediatria* 2010;108:524-31.

# ADDENDUM 2: ETUDE DE LA LITTÉRATURE – Effets indésirables des antibiotiques ou probiotiques

- Tous les agents antibactériens: diarrhée, lévulose et infections fongiques<sup>10</sup>
- Colite pseudo-membraneuse par prolifération de Clostridium difficile, peut se produire après un traitement avec divers antibiotiques, mais plus fréquemment avec la lincomycine et clindamycine<sup>1</sup>

## 1. Antibiotiques bêta-lactames

- Néphrite interstitielle aiguë<sup>2</sup>

### 1.1. Pénicillines

- A Manifestations allergiques, diarrhée et infection à candida.<sup>10</sup>
- Allergie aux pénicillines :
  - Choc anaphylactique: 0.04% de tous les patients traités par pénicilline. Moins commun en cas d'administration orale que parentérale.<sup>11</sup>
  - Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (< 1 h après la prise) ou de symptômes tels urticaire, hypotension, arythmie cardiaque, œdème angioneurotique, œdème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.<sup>10</sup>
  - Chez les enfants, les réactions anaphylactiques après prise de pénicilline sont encore plus rares.
  - D'autres réactions, ne mettant pas la vie en danger, sont des réactions d'hypersensibilité de type II (anémie ou thrombopénie) ou de type III (maladie sérique), et d'autres réactions (éruption maculo-papuleuse ou morbilliforme)<sup>10</sup>
  - Environ 10% des patients présentant une hypersensibilité IgE-médiée aux pénicillines sont aussi allergiques aux céphalosporines du premier et deuxième groupe. Ces patients peuvent toutefois être traités par une céphalosporine du troisième ou du quatrième groupe, un monobactame ou un carbapénème<sup>10</sup>

#### 1.1.1. Flucloxacilline

- La flucloxacilline est la cause la plus importante d'hépatotoxicité induite par antibactériens dans différents pays. Risque estimé : 1 à 10000, voire 1 à 30000 prescriptions. La toxicité hépatique est souvent sévère et des décès ont été rapportés. Les facteurs de risque sont sexe féminin, âge avancé, durée et doses plus élevées de la thérapie.<sup>11</sup>

#### 1.1.2. Oxacilline

- L'oxacilline peut provoquer une hépatotoxicité. Incidence inconnue.<sup>11</sup>

#### 1.1.3. Aminopénicillines

- Troubles gastriques et diarrhée, surtout à doses élevées par voie orale.<sup>10</sup>
- Les patients allergiques aux autres pénicillines le sont aussi aux aminopénicillines, l'inverse n'étant pas nécessairement vrai.<sup>10</sup>



- Outre cette allergie aux pénicillines, il existe aussi avec toutes les aminopénicillines un risque d'éruption cutanée maculo-papuleuse; celle-ci est beaucoup plus fréquente en cas de mononucléose infectieuse ou de leucémie lymphoïde, et en cas de traitement concomitant par l'allopurinol.<sup>10</sup>

#### 1.1.3.1. Ampicilline

- Précipitation de cristaux avec possible obstruction et réaction interstitielle<sup>2</sup>

#### 1.1.3.2. Amoxicilline

- Une étude en cohorte suggère un lien entre l'utilisation d'amoxicilline à un jeune âge (surtout avant 6 mois) et l'occurrence d'anomalies dentaires (fluoroses, émail d'aspect moucheté) des premières dents permanentes (dents centrales et premières molaires). Le risque augmente avec le nombre d'expositions à l'amoxicilline.<sup>3</sup>

### 1.2. Céphalosporines

- Risque accru de néphrotoxicité en cas d'association à des aminoglycosides ou à des diurétiques de l'anse: rare.
- Effet de type disulfirame avec de nombreuses céphalosporines en cas de prise d'alcool.<sup>10</sup>
- Virtuellement toutes les céphalosporines peuvent causer la neutropénie et l'agranulocytose. Ceci a été décrit surtout avec le céfépime, la ceftriaxone et d'autres. Tous les cas ont été vus après des doses élevées cumulatives données pendant la même cure antibiotique.<sup>11</sup>
- Des éruptions pustulaires généralisées ont été rapportées avec différentes céphalosporines comme le céfaclor, la céfazoline, la céfalexine. La fréquence des éruptions a été examinée de façon rétrospective chez 5923 enfants : 12,3% pour le céfaclor, 8,5% pour les sulfamides, 7,4% pour la pénicilline et 2,6% pour les autres céphalosporines.<sup>11</sup>

#### 1.2.1. Ceftriaxone

- La ceftriaxone par voie intraveineuse a été associée à des anémies hémolytiques, anémie erythroblastique, et hépatite aiguë. Des 10 patients avec une hémolyse due à la ceftriaxone, 7 sont décédés, 6 d'entre eux étaient des enfants.<sup>11</sup>
- La ceftriaxone peut déplacer la bilirubine de ses sites de fixation à l'albumine. Étant donné le risque d'encéphalopathie bilirubinique, il a été décidé que la ceftriaxone ne peut pas être administrée aux prématurés et aux nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie<sup>4</sup>
- La ceftriaxone, utilisée à doses élevées ou avec des solutions contenant du calcium, peut entraîner la précipitation de ceftriaxonate de calcium qui disparaît généralement à l'arrêt de la prise de ceftriaxone. La formation de calculs biliaires et de calculs rénaux a été rarement rapportée, surtout chez des enfants; chez certains nouveau-nés (parmi lesquels des prématurés) traités par la ceftriaxone et du calcium, l'évolution a même été fatale, et ce malgré l'administration par des voies de perfusion différentes et à des moments différents. On ne dispose pas de données en ce qui concerne les interactions éventuelles entre la ceftriaxone en intraveineux et le calcium par voie orale, ou entre la ceftriaxone en intramusculaire et le calcium par voie orale ou en intraveineux.<sup>4</sup>

## 2. Macrolides

### 2.1. Érythromycine

- Troubles gastriques, douleurs abdominales.<sup>10</sup>
- Réactions allergiques: rare.<sup>10</sup>
- Perturbations réversibles des tests hépatiques; plus rarement, hépatite cholestatique.<sup>10</sup>



- Ototoxicité en cas d'utilisation de doses élevées.<sup>10</sup>
- Effets centraux (réactions psychotiques, cauchemars).<sup>10</sup>
- Allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes, surtout en cas d'injection intraveineuse trop rapide d'érythromycine<sup>10</sup>
- Les réactions cardiovasculaires sont rares si les antibiotiques macrolides sont employés en l'absence de facteurs de susceptibilités, tels que les interactions médicamenteuses, l'âge, sexe féminin, maladies concomitantes et comorbidités.<sup>11</sup>

## 2.2. Néomacrolides

- Les effets indésirables des néomacrolides sont comparables à ceux de l'érythromycine, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont moins importants.<sup>10</sup>
- L'allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes ont été décrits avec la clarithromycine et ne peuvent pas être exclus pour les autres néomacrolides<sup>10</sup>

### 2.2.1. Azithromycine

- Dans une étude prospective de 47 patients jusque-là en bonne santé, il y avait une prolongation modeste, statistiquement insignifiante, de l'intervalle QT sans conséquences cliniques après la fin de la cure d'azithromycine de 3 g/jour pendant 5 jours.<sup>11</sup>
- Dans une revue de 12 études cliniques la plupart des effets indésirables chez les personnes prenant de l'azithromycine étaient gastro-intestinaux, et étaient rapportés par 138 (8,5% des patients).<sup>11</sup>

### 2.2.2. Clarithromycine

- Effets indésirables neurologiques (chez 3% des patients).<sup>11</sup>
- Dysgueusie (17 des 175 patients sous clarithromycine 250 en 2 prises quotidiennes pendant 10 jours)<sup>11</sup>
- Troubles gastro-intestinaux : légers (chez 13%) à modérés (chez 11%)<sup>11</sup>
- Perturbation des tests hépatiques (5%) et hépatomégalie<sup>11</sup>
- Érythème pigmenté fixe et réaction d'hypersensibilité.<sup>11</sup>
- Une étude de cohorte récente a évalué le risque de mortalité cardio-vasculaire associé à l'utilisation de clarithromycine et à celle de roxithromycine. En comparaison à la pénicilline V (2,5 décès pour 1.000 patients par an), le risque de mortalité cardio-vasculaire était significativement accru avec la clarithromycine (5,3 décès pour 1.000 patients par an), mais pas avec la roxithromycine (2,5 décès pour 1.000 patients par an). Vu le faible nombre de décès cardiaques dans cette étude, l'interprétation de ces résultats est délicate.<sup>5</sup>

### 2.2.3. Roxithromycine

- Chez 304 enfants de moins de 14 ans des effets indésirables ont eu lieu dans 6,9% des cas. Le traitement fut interrompu chez 10 enfants (2 avec des vomissements, 2 avec de la diarrhée et 6 avec des éruptions).<sup>11</sup>
- Une étude de cohorte récente a évalué le risque de mortalité cardio-vasculaire associé à l'utilisation de clarithromycine et à celle de roxithromycine. En comparaison à la pénicilline V (2,5 décès pour 1.000 patients par an), le risque de mortalité cardio-vasculaire était significativement accru avec la clarithromycine (5,3 décès pour 1.000 patients par an), mais pas avec la roxithromycine (2,5 décès pour 1.000 patients par an). Vu le faible nombre de décès cardiaques dans cette étude, l'interprétation de ces résultats est délicate.<sup>5</sup>



## 2.3. Autres macrolides

### 2.3.1. Spiramycine

- Les effets indésirables de l'érythromycine<sup>10</sup>
- Observations de toxicité hématologique, y compris suppression de la moelle et hémolyse, surtout en cas de traitement combiné avec la spiramycine et la pyriméthamine pour la toxoplasmose.<sup>11</sup>

### 2.3.2. Télithromycine

- Les effets indésirables de l'érythromycine<sup>10</sup>
- B Outre le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies, la télithromycine expose aussi à d'autres effets indésirables parfois graves tels que des atteintes hépatiques graves, des aggravations de myasthénie, des rhabdomyolyses, des troubles visuels et des troubles cutanés graves. Vu l'absence de plus-value de la télithromycine par rapport aux autres macrolides et ses effets indésirables, la balance bénéfique/risque de la télithromycine est défavorable et son usage est à déconseiller.<sup>5</sup>

## 3. Tétracyclines

- Accumulation de la tétracycline dans les os et les dents au cours de leur croissance (pendant la grossesse et chez les jeunes enfants). Cela peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration jaune irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.
- Troubles hépatiques, surtout en présence d'une insuffisance rénale et chez les femmes enceintes.<sup>10</sup>
- Troubles gastriques, nausées et diarrhée, moins fréquents avec la doxycycline et la minocycline qui sont mieux absorbées.<sup>10</sup> Les symptômes sont généralement légers et ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement. 8 à 15% des patients rapportent des nausées.<sup>11</sup>
- Photodermatose, surtout avec la doxycycline.<sup>10</sup>
- Hypertension intracrânienne bénigne, surtout avec la minocycline.<sup>10</sup>

### 3.1. Doxycycline

- ulcères œsophagiens avec toutes les formes solides, surtout après prise incorrecte (p. ex. en position couchée, sans boisson).<sup>10</sup>
- Trente centres de pharmacovigilance en France ont rapportés 81 cas de lésions de l'œsophage après traitement par tétracyclines (données collectées entre 1985 et 1992). Deux cas d'œsophagites chez des enfants ont été rapportés.<sup>11</sup>

### 3.2. Lymecycline

- Aggravation d'une diminution de la fonction rénale déjà existante.<sup>10</sup>

### 3.3. Minocycline

- Troubles vestibulaires disparaissant à l'arrêt du traitement, surtout chez les jeunes femmes<sup>10</sup>
- Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome et réactions de type lupique avec des arthralgies en cas de traitement prolongé (p. ex. dans l'acné).<sup>10</sup> Dans une revue rétrospective de banques de données sur la sécurité des médicaments, la minocycline était la seule tétracycline à causer un lupus médicamenteux. Le lupus lié à la minocycline peut apparaître chez des adolescents.
- La minocycline et la thérapie par nicotinamide pour le traitement de la pemphigoïde bulleuse ont été associés avec des pneumonies sévères.<sup>11</sup>
- La minocycline a été associée avec la pancréatite aiguë.<sup>11</sup>



## 4. Clindamycine et lincomycine

- Troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements et surtout diarrhée<sup>10</sup> (10-20% des patients)<sup>11</sup>.
- Colite pseudo-membraneuse par prolifération de Clostridium difficile, même après administration parentérale<sup>10</sup>

## 5. Fluoroquinolones

- Troubles gastro-intestinaux. 10
- Manifestations allergiques (rarement de type anaphylactique). 10
- Arthralgies, tendinites et ruptures tendineuses (surtout chez les personnes âgées et en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes). 10
- Photosensibilisation 10 (1,03 %)<sup>11</sup>
- Troubles du système nerveux central (surtout vertiges, agitation et rarement convulsions). 10
- Aggravation aiguë d'une myasthénie grave. 6
- Toxicité hématologique et hépatique: rare. 10
- Un allongement de l'intervalle QT avec risque de torsades de pointes est décrit, certainement avec la ciprofloxacine, la moxifloxacine et la lévofloxacine, et n'est pas à exclure avec la norfloxacine et l'ofloxacine. 10

### 5.1. Ciprofloxacine

- Prolongation de l'intervalle QT : 0,3 cas de torsade de pointe / 10 millions de prescriptions (analyse rétrospective de banque de données)<sup>11</sup>
- Céphalées (chez 8% des patients), vertiges (chez 6%)<sup>11</sup>
- Confusions et convulsions, dyskinésie faciale<sup>11</sup>
- Tendinite partielle ou complètes. (Sur 72 patients greffés du poumon qui ont reçu de la ciprofloxacine, 20 ont eu une implication du tendon d'Achilles (15 tendinites, 5 ruptures)<sup>11</sup>
- Les données disponibles suggèrent que l'incidence de l'arthrotoxicité chez les enfants recevant de la ciprofloxacine est la même que chez les adultes ; l'usage des quinolones est trop restreint que pour obtenir des données sur les risques chez les enfants. Les données pour plus de 1500 enfants traités par ciprofloxacine suggèrent que le profil d'innocuité chez les enfants et les adolescents est similaire à celui chez les adultes. Les effets indésirables, surtout gastro-intestinaux, étaient rapportés chez 5 à 15% des patients. Une arthralgie réversible s'est produite chez 36 des 1113 patients, mais il n'y a pas de preuves radiologiques de dommages au cartilage.<sup>11</sup>

### 5.2. Lévofloxacine

- Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes suite à l'administration des quinolones sont des effets secondaires rares (entre 0.46–1.2 par 100 000 patients).<sup>11</sup>
- Les données de vigilance rapportent des taux d'effets secondaires faibles, nausées 0,8%, éruptions cutanées 0,5%, douleurs abdominales 0,4%, diarrhée, vertiges et vomissements 0,3%. Le taux d'effets indésirables pour la lévofloxacine est un des plus bas pour toutes les quinolones confondues, 2% comparé à 2-10% pour d'autres quinolones.<sup>11</sup>
- La lévofloxacine peut causer des convulsions. Dans une étude les convulsions se produisaient chez 2 prescriptions par million.<sup>11</sup>
- 5.4 cas de torsade de pointes/10 million prescriptions (analyse de banque de données rétrospective)<sup>11</sup>



- Une étude basée sur des données Européennes et internationales de 130 millions de prescriptions rapporte un profil d'effets secondaires de la lévofloxacine comparable à celui d'autre quinolones, il y avait un faible taux d'anomalies hépatiques (1/650 000)<sup>11</sup>
- Rupture tendineuse (moins de 4 par un million de prescriptions)<sup>11</sup>

### 5.3. Moxifloxacine

- Vertiges (observé chez 2.8% des patients)<sup>11</sup>
- insuffisance cardiaque chez les personnes âgées, éruptions cutanées graves, hépatite fulminante.<sup>10</sup>

### 5.4. Norfloxacin

- Hépatite aiguë<sup>11</sup>
- Pancréatite<sup>11</sup>

### 5.5. Ofloxacine

- Céphalées (9%)<sup>11</sup>
- Peut causer une insuffisance hépatique fatale<sup>11</sup>
- Insuffisance rénale aiguë<sup>11</sup>

## 6. Co-trimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime)

- Réactions allergiques avec rash, troubles hématologiques, maladie sérique; allergie croisée avec les sulfamidés hypoglycémisants.<sup>10</sup>
- Troubles hépatiques et rénaux: rare..<sup>10</sup>
- Syndrome "Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)"<sup>10</sup>
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec issue fatale possible: rare.<sup>10</sup>
- Interférence du triméthoprime avec le métabolisme de l'acide folique, entraînant des troubles hématologiques.<sup>10</sup>
- Hyperkaliémie<sup>10</sup> (Dans une étude avec des dosages standards de co-trimoxazole, jusque 62% des patients on développés des pics de concentrations sérique de potassium de plus de 5,0 mmol/l et 21% un pic de plus de 5,5 mmol/l)<sup>11</sup>
- Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients infectés par le virus VIH.<sup>10</sup> La nausée et les vomissements surviennent chez peu de patients, voire jusque 20% des patients sous doses normales de co-trimoxazole<sup>11</sup>

## 7. Antibactériens urinaires

### 7.1. Nitrofuranes

- Nausées et vomissements..<sup>10</sup>
- Réactions allergiques cutanées ( 1–2%). La fréquence des réactions cutanées graves (érythème multiforme, syndrome de Stevens–Johnson, epidermolyse bulleuse toxique) après administration de la nitrofurantoïne a été estimée à 7 cas par 100 000 individus exposés<sup>11</sup>
- Fibrose pulmonaire et ictère cholestatique en cas de traitement prolongé<sup>7</sup>
- Neuropathie périphérique en cas d'usage prolongé.<sup>10</sup> (rare)<sup>8</sup>

#### 7.1.1. Nitrofurantoïne

- Les réactions respiratoires aiguës suite à l'administration de nitrofurantoïne incluent la dyspnée, la toux, la pneumonie interstitielle et l'épanchement pleural. La pneumonie interstitielle et la fibrose sont des réactions chroniques courantes. La fréquence des maladies pulmonaires aiguës a été estimée à 1 toutes les 5000 premières administrations. Les femmes âgées entre 40 et 50 ans semblent principalement affectées. Les réactions pulmonaires aiguës à la nitrofurantoïne sont extrêmement rares chez les enfants.<sup>11</sup>



- Plus de 140 cas de polyneuropathie toxique ont été rapportés. La fréquence dépend de la dose, de la concentration tissulaire et de la fonction rénale: plus de 90% des cas de polyneuropathie sont apparus chez des patients en insuffisance rénale.<sup>11</sup>
- Environ 20 cas de syndromes lupoïdes ont été décrits.<sup>11</sup>

## 7.2. Triméthoprime

- Nausées et vomissements<sup>10</sup>.
- Réactions allergiques cutanées<sup>10</sup>.
- Troubles hématologiques, entre autres anémie macrocytaire, par interférence avec le métabolisme de l'acide folique: rare.<sup>10</sup>
- Légère élévation de la créatininémie par inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine..<sup>10</sup>
- Hyperkaliémie<sup>10</sup>

## 8. Probiotiques

### 8.1. Saccharomyces boulardii

- Des infections systémiques à Saccharomyces boulardii ont été décrites chez des patients immunodéprimés porteurs d'un cathéter veineux central (rare).<sup>9</sup>

## 9. Antibiotiques topiques (ophtalmologie)

### Agents topiques ophtalmiques en général :

- Des réactions allergiques aux médicaments à usage ophtalmique sont fréquentes.<sup>10</sup>
- Les médicaments administrés par voie locale peuvent en théorie provoquer les mêmes effets indésirables que lors de leur administration par voie systémique. Ce risque est généralement minime étant donné que la quantité qui atteint la circulation générale est très faible.<sup>10</sup>
- Des agents conservateurs sont présents dans la plupart des médicaments à usage ophtalmique; ceux-ci peuvent, tout comme les principes actifs, provoquer des réactions allergiques (surtout le chlorure de benzalkonium et les parabènes) et peut détériorer la stabilité du film lacrymal. Chez les patients qui présentent des problèmes liés au film lacrymal ou une conjonctivite allergique, il est dès lors préférable d'utiliser des produits ne contenant pas d'agent conservateur.<sup>10</sup>
- Les onguents ophtalmiques peuvent détériorer la stabilité du film lacrymal et aggraver la sécheresse des yeux.<sup>10</sup>

### Antibiotiques topiques ophtalmiques

- Allergie (surtout avec la néomycine).<sup>10</sup>
- La notion selon laquelle l'application locale de chloramphénicol comporterait un risque d'anémie aplastique a été abandonnée.<sup>10</sup>

### 9.1. Chloramphénicol

- Un érythème multiforme provoqué par un traitement local par gouttes ophtalmiques de chloramphénicol a été décrit<sup>11</sup>

### 9.2. Tobramycine

- Une dermatite de contact allergique provoquant une conjonctivite et blépharite a été rapporté avec de la tobramycine en traitement ophtalmologique topique.<sup>11</sup>

### 9.3. Bacitracine + néomycine

- La bacitracine est un des allergènes les plus importants cliniquement. L'anaphylaxie apparaît rarement après l'administration topique d'onguent avec bacitracine<sup>11</sup>



#### 9.4. Oxytétracycline + polymyxine

- Une dermatite de contact allergique a été diagnostiquée chez un tiers de 145 patients avec de l'eczéma du conduit auditif externe ; les allergènes dominants étaient des agents thérapeutiques topiques, surtout le sulfate de néomycine et probablement la polymyxine B.

11

#### 10. Antibiotiques topiques (dermatologie)

- Réactions allergiques, plus fréquentes avec le chloramphénicol, la néomycine, la polymyxine B, la bacitracine et les sulfamidés. Sulfamidés: risque supplémentaire d'allergie; la sulfanilamide ne devrait plus être utilisée, la sulfacétamide est toutefois moins allergisante. La sulfadiazine d'argent et la mupirocine n'entraînent que rarement une allergie de contact.

10

- La notion selon laquelle l'application locale de chloramphénicol entraînerait un risque d'anémie aplasique est abandonnée.<sup>10</sup>

##### 10.1. Mupirocine

- La mupirocine n'entraîne que rarement une allergie de contact.<sup>11</sup>

#### 11. Références

- 1. *Folia Farmacotherapeutica*, November 2006
- 2. *Folia Farmacotherapeutica*, August 2010
- 3. *Folia Farmacotherapeutica*, February 2006
- 4. *Folia Farmacotherapeutica*, October 2007
- 5. *Folia Farmacotherapeutica*, October 2014
- 6. *Folia Farmacotherapeutica*, September 2008
- 7. *Folia Farmacotherapeutica*, July 2006
- 8. *Folia Farmacotherapeutica*, January 2002
- 9. *Folia Farmacotherapeutica*, March 2008
- 10. *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) (consulted 16/10/2015)
- 11. *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition)*, 2006.



## ADDENDUM 3: Moment de prise

		Moment de prise	Particularités
<b>PÉNICILLINES</b>			
<b>Amoxicilline</b> (3 à 4 x par jour)		Pas d'influence du repas. Pendant le repas en cas de troubles gastriques. Insister sur l'intervalle: 6 à 8 heures.	Allergie aux pénicillines? ⇒ Alternative *  Principaux effets indésirables:
<b>Amoxi + acide clavulanique</b>	Normal (3 à 4 x par jour)	En début de repas. Insister sur l'intervalle: 6 à 8 heures.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> <li>• Allergie: angio-oedème, rash, bronchospasme ⇒ arrêt du traitement.</li> <li>• <b>L'acide clavulanique</b> augmente le risque de diarrhée =&gt; max. 375 mg/jour</li> <li>• NB: Mononucléose: risque plus élevé de rash =&gt; contre-indication relative.</li> <li>• NB: maladie de Lyme: malaise généralisé, fièvre, maux de tête, sueurs, raideur musculaire (effets des toxines libérées par la mort des spirochètes).</li> </ul>
	Retard (2 x par jour)	2 comprimés à la fois, en début de repas. Insister sur l'intervalle: 12 heures.	
<b>Phénoxyméthylpénicilline</b> (3 à 4 x par jour)		Min. 30 minutes avant et 2 heures après le repas, sauf en cas de troubles gastriques. Insister sur l'intervalle: 6 à 8 heures.	
<b>Flucloxacilline</b> (3 à 4 x par jour)		Min. 1 heure avant et 2 heures après le repas. Insister sur l'intervalle: 6 à 8 heures.	
<b>CÉPHALOSPORINES</b>			
<b>Céfadroxil</b> (2 x par jour)		Pas d'influence du repas. Pendant le repas en cas de troubles gastriques. Insister sur l'intervalle: 12 heures.	Allergie aux pénicillines ? ⇒ Alternative si allergie IgE-médiée*.
<b>Céfalexine</b> (2 à 4 x par jour)		Pas d'influence du repas. Pendant le repas en cas de troubles gastriques. Insister sur l'intervalle: 6 à 12 heures.	Principaux effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> <li>• Allergie: anaphylaxie, angio-oedème, rash, bronchospasme =&gt; arrêt du traitement.</li> </ul>
<b>Céfuroxime axétil</b> (3 x par jour)		15 à 30 min après le repas. Insister sur l'intervalle: 8 heures.	
<b>MACROLIDES</b>			
<b>Azithromycine</b> (1 x par jour)		Pas d'influence du repas. 2 heures avant ou après les antiacides (Al <sup>3+</sup> , Mg <sup>2+</sup> ).	Principaux effets indésirables: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> </ul>
<b>Clarithromycine</b> (2 x par jour)		Au repas.	
<b>Erythromycine</b> (2 à 4 x par jour)		Min. ½ heure avant le repas.	
<b>Roxithromycine</b> (2 x par jour)		Min. ¼ heure avant le repas.	
<b>Spiramycine</b> (2 à 4 x par jour)		Pas d'influence du repas. Pendant le repas enfin d'éviter les troubles gastriques.	



<b>TÉTRACYCLINES</b>		
<p><b>Doxycycline</b> 1er jour: 12 heures d'intervalle (2 x par jour), ensuite toutes les 12 ou 24 heures (1 à 2 x par jour)</p>	<p>Min. 1 heure avant et 2 heures après le repas.</p> <p>Pendant le repas en cas de troubles gastriques. Moins d'influence des produits laitiers.</p> <p>Avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger pendant 30 min. Insister sur l'intervalle.</p>	<p>Principaux effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> <li>• Irritation de l'oesophage =&gt; ne pas s'allonger pendant 30 minutes.</li> <li>• Photosensibilisation =&gt; ne pas s'exposer au soleil ou aux rayons UV sans facteur de protection solaire élevé.</li> </ul>
<p><b>Tétracycline</b> 6 heures d'intervalle (4 x par jour)</p>	<p>Eviter les cations polyvalents (<math>Fe^{2+}</math>, <math>Al^{3+}</math>, <math>Mg^{2+}</math>, <math>Ca^{2+}</math>) et les produits laitiers.</p>	
<b>FLUOROQUINOLONES</b>		
<p><b>Norfloxacin</b> (2 x par jour)</p>	<p>Min. 1 heure avant et 2 heures après le repas.</p> <p>Au moins 2 heures avant les cations polyvalents (<math>Fe^{2+}</math>, <math>Al^{3+}</math>, <math>Mg^{2+}</math>, <math>Ca^{2+}</math>) ou les produits laitiers.</p>	<p>Principaux effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> <li>• Tendinite: inflammation des tendons avec douleur dans les articulations et les tendons, surtout au niveau du talon (tendon d'Achille) =&gt; arrêter le traitement et consulter le médecin</li> <li>• <b>Norfloxacin</b> et <b>ciprofloxacine</b>: photosensibilisation =&gt; ne pas s'exposer au soleil ou aux rayons UV sans facteur de protection solaire élevé.</li> <li>• <b>Ciprofloxacine</b>: double l'AUC de la caféine =&gt; consommation modérée de café.</li> </ul>
<p><b>Ciprofloxacine</b> (2 x par jour)</p>	<p>Pendant le repas pour éviter les troubles gastriques.</p>	
<p><b>Lévofloxacine</b> (1 x par jour)</p>	<p>Pas d'influence du repas.</p> <p>Pas d'influence des produits laitiers.</p> <p>Au moins 2 heures avant les cations polyvalents.</p>	
<p><b>Ofloxacine</b> (1 à 2 x par jour)</p>	<p>De préférence le matin.</p>	
<b>CLINDAMYCINE ET LINCOMYCINE</b>		
<p><b>Clindamycine</b> (3 à 4 x par jour)</p>	<p>Pas d'influence du repas.</p> <p>Avec un grand verre d'eau.</p>	<p>Principaux effets indésirables :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux<sup>‡</sup></li> <li>• Irritation de l'oesophage =&gt; prise avec un grand verre d'eau.</li> <li>• En cas de diarrhée sévère ou de longue durée, présence de mucus ou de sang dans les selles =&gt; arrêt du traitement, réhydratation, ne pas utiliser d'inhibiteur du transit intestinal.</li> </ul>
<p><b>Lincomycine</b> (3 à 4 x par jour)</p>	<p>Min. 1 heure avant et 2 heures après le repas.</p> <p>Avec un grand verre d'eau.</p>	



ANTIBACTÉRIENS URINAIRES		
Nitrofuranes (2 à 4 x par jour)	Avec de la nourriture ou un produit laitier.	Principaux effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux =&gt; pendant le repas, ne pas écraser les granulés.</li> <li>• Coloration foncée des urines =&gt; non significatif.</li> <li>• En cas d'usage prolongé, rares cas de neuropathie périphérique. (Si paresthésies =&gt; arrêt du traitement.</li> </ul>
Triméthoprime (2 x par jour)	Min. 1 heure avant et 2 heures après le repas, sauf en cas de troubles gastriques.	Principaux effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Photosensibilisation =&gt; ne pas s'exposer au soleil ou aux rayons UV sans facteur de protection solaire élevé.</li> </ul>
AUTRES ANTIBIOTIQUES		
Métronidazole (3 x par jour)	Au repas (meilleure tolérance).	
Rifampicine (1 à 2 x par jour)	Au moins 30 min avant et 2 heures après le repas.	Principaux effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coloration possible des urines, des selles, de la sueur, des larmes et des lentilles de contact souples =&gt; non significatif, ne pas porter de lentilles de contact souples.</li> <li>• En cas d'usage prolongé, troubles hépatiques =&gt; suivi du patient exigé.</li> </ul>
<p>* L'incidence de l'allergie IgE-médiée à la pénicilline (rhinite, asthme, urticaire,... allant jusqu'à l'hypotension, le choc, la perte de conscience), est souvent largement surestimée: un choc anaphylactique ne survient que chez maximum 0,015 % des individus exposés. Ainsi, seul un petit pourcentage des nombreux patients qui signalent des antécédents d'allergie aux pénicillines présente réellement une allergie IgE-médiée. <b>Seuls les antécédents de symptômes d'anaphylaxie (&lt; 1 h après la prise) ou de symptômes tels urticaire, oedème angioneurotique, oedème laryngé et/ou un bronchospasme dans les 72 heures suivant la prise, doivent faire renoncer à un traitement par les pénicillines.</b> Etant donné que l'on rapporte 5 à 10% d'allergie croisée avec les céphalosporines, les céphalosporines ne sont pas conseillées dans ce cas.</p>		
<p>‡ <b>Troubles gastro-intestinaux</b> : environ 10% des patients, en fonction de l'antibiotique et de la durée du traitement, souffre de diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). <b>L'utilisation préventive de probiotiques</b> peut être conseillée aux patients à risque de déshydratation (jeunes enfants, personnes âgées), aux patients qui suivent une cure d'antibiotique de longue durée (plus d'une semaine) ou qui ont déjà souffert de DAA dans le passé.</p>		
<p><b>Mesure en cas de dose oubliée</b> : Prendre la dose oubliée le plus vite possible, à moins qu'il ne soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, il est éventuellement possible de prendre les doses oubliées en fin de cure, ce qui reporte donc le moment de l'arrêt du traitement.</p>		
(source : BAPCOC en collaboration avec APB)		