



15<sup>e</sup> CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE  
**PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS  
DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES  
DE L'ADULTE IMMUNOCOMPETENT**

TEXTE LONG

MERCREDI 15 MARS 2006

Institut Pasteur - Centre d'Information Scientifique - 28 rue du Docteur Roux - 75015 Paris

**Organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française avec la participation  
des sociétés savantes et organismes suivants :**

APNET (Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique)

APP (Association de Perfectionnement des Pneumologues Libéraux)

CMIT (Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales)

SFM (Société Française de Microbiologie)

SFMU (Société Francophone de Médecine d'Urgence)

SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne)

SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française)

SRLF (Société de Réanimation de Langue Française)

**Correspondance**

[ymouton@hotmail.com](mailto:ymouton@hotmail.com) et [christian.chidiac@chu-lyon.fr](mailto:christian.chidiac@chu-lyon.fr)

**SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE**

**Président :** Jean-Paul Stahl

Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble – BP 217, 38043 Grenoble Cedex

Tél : +33 (0) 476 765 291 - Fax : +33 (0) 476 765 569

**BUREAU DES CONSENSUS ET DES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE  
LANGUE FRANÇAISE**

Christian Chidiac (coordonnateur), Jean-Pierre Bru, Patrick Choutet,

Jean-Marie Decazes, Luc Dubreuil, Catherine Leport, Bruno Lina, Christian Perronne, Denis Pouchain, Béatrice Quinet,  
Pierre Weinbreck

Texte long – Page 1

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

## COMITE D'ORGANISATION

**Président** : Christian Chidiac

Maladies infectieuses et tropicales. Hôpital de la Croix Rousse

CHU de Lyon - 103 grande rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon Cedex 04

Tél : +33 (0) 472 071 745 - Fax : +33 (0) 472 071 011 - E-mail : christian.chidiac@chu-lyon.fr

## MEMBRES DU COMITE D'ORGANISATION

Henri Dabernat	CHU Purpan, Toulouse	Microbiologie
Thanh Doco-Lecompte	CHU Brabois, Nancy	Maladies infectieuses et tropicales
Xavier Duval	Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris	Thérapeutique
David Elkharrat	Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne	Urgences
Paul Léophonte	CHU Rangueil, Toulouse	Pneumologie
Bruno Lina	Hôpital Edouard Herriot, Lyon	Virologie
Yves Rogeaux	Maison médicale, Villeneuve d'Ascq	Pneumologie
Marie Thuong Guyot	Hôpital Delafontaine, Saint-Denis	Réanimation médicale
Pierre Veyssier	CH de Compiègne	Médecine interne

## JURY

**Président** : Yves Mouton

Maladies infectieuses et tropicales. CH Gustave Dron - 135 rue du Président Coty, 59208 Tourcoing Cedex

Tél : +33 (0) 320 694 616 - Fax : +33 (0) 320 694 615

## MEMBRES DU JURY

Jacques Birgé	Boulay-sur-Moselle	Médecine générale
Jean-Pierre Bru	CH d'Annecy	Maladies infectieuses et tropicales
Lolk Geffray	Centre hospitalier de Lisieux	Médecine interne
Patrice Massip	CHU Purpan, Toulouse	Maladies infectieuses et tropicales
Bruno Megarbane	Hôpital Lariboisière, Paris	Réanimation médicale
Jean-François Muir	CHU de Bois-Guillaume, Rouen	Pneumologie
Yves Péan	Institut Mutualiste Montsouris, Paris	Microbiologie
Christian Perronne	Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Maladies infectieuses et tropicales
Roland Poirier	CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence	Pneumologie
Alain Potier	Artannes sur Indre	Médecine générale
Eric Roupie	CHU Côte de Nacre, Caen	Accueil et traitement des Urgences
Claude-James Soussy	CHU Henri Mondor, Créteil	Microbiologie
Christophe Trivalle	Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Gérontologie

## EXPERTS

Jean-Pierre Bédos	Hôpital André Mignot, Le Chesnay	Réanimation
Pascal Chavanet	Hôpital du Bocage, Dijon	Maladies Infectieuses et tropicales
Christian Chidiac	Hôpital de la Croix Rousse, Lyon	Maladies Infectieuses et tropicales
Bruno Fantin	Hôpital Beaujon, Clichy	Médecine interne
Michel Garré	CHU de la Cavale Blanche, Brest	Médecine Interne et Maladies Infectieuses
Bruno Housset	CHI, Créteil	Pneumologie
Gérard Huchon	Hôpital de l'Hôtel Dieu, Paris	Pneumologie
Olivier Leroy	CH Gustave-Dron, Tourcoing	Réanimation médicale et maladies infectieuses
Charles Mayaud	Hôpital Tenon, Paris	Pneumologie
Gilles Potel	Hôtel Dieu, Nantes	Accueil - Urgences
Jordi Roig	Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Principauté d'Andorre	Pneumologie
Bernard Rouveix	Hôpital Cochin, Paris	Pharmacologie Clinique
Benoît Schlemmer	Hôpital Saint-Louis, Paris	Réanimation médicale
François Trémolières	Villennes-sur-Seine	Médecine interne
Emmanuelle Varon	HEGP, Paris	Microbiologie

## MEMBRES DU GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

Pierre-Régis Burgel	Hôpital Cochin, Paris,	Pneumologie
Éric Denes	CHU Dupuytren, Limoges	Maladies infectieuses et tropicales
Karine Faure	CH Gustave-Dron, Tourcoing	Réanimation médicale et maladies infectieuses
François Philippart	Fondation-Hôpital Saint-Joseph, Paris	Réanimation polyvalente

## MODERATEURS

Christiane Bébéar	Université Victor Segalen Bordeaux 2	Microbiologie
Jean-Didier Cavallo	HIA Bégin, Saint-Mandé	Microbiologie
Patrick Choutet	CHU Bretonneau, Tours	Maladies infectieuses et tropicales
Paul Léophonte	CHU Rangueil, Toulouse	Pneumologie
Henri Portier	Hôpital du Bocage, Dijon	Maladies Infectieuses et tropicales
François Raffi	Hôtel-Dieu, Nantes	Maladies infectieuses et tropicales
Marie Thuong Guyot	Hôpital Delafontaine, Saint-Denis	Réanimation médicale
Pierre Weinbreck	CHU Dupuytren, Limoges	Maladies infectieuses et tropicales

L'organisation de cette conférence est rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires suivants que la SPILF tient à remercier : Abbott, Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers-Squibb, Chiron France, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Roche, sanofi aventis, sanofi pasteur MSD, Wyeth Pharmaceuticals France.

## SECRETARIAT

VIVACTIS PLUS • 17 rue Jean Daudin • 75015 Paris • Tél : +33 (0) 143 376 800 • Fax : +33 (0) 143 376 503 • [contact@vivactisplus.com](mailto:contact@vivactisplus.com)

Texte long – Page 3

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

# INTRODUCTION

En 1991, la conférence de consensus organisée à LILLE par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) sur l'antibiothérapie des infections des voies respiratoires était une première mondiale, dont l'absence de diffusion dans une revue anglophone a fait disparaître le souvenir dans la communauté médicale internationale, au profit de la conférence anglaise de 1993. Depuis, les recommandations sur ce thème se sont succédées à un rythme tellement soutenu qu'il devient difficile d'en tenir le compte, chaque pays, et dans certains pays, chaque société ou institution souhaitant s'exprimer sur ce sujet, quelquefois plusieurs fois chaque décennie. Cela est certainement corrélé à la place importante des infections respiratoires dans l'activité médicale, principalement en médecine générale, et donc dans les dépenses de santé.

Pour sa part, la SPILF, avec l'expérience de 14 conférences antérieures, couvrant les très nombreux champs de la pathologie infectieuse, a proposé à ses partenaires, l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique (APNET), l'Association de Perfectionnement des Pneumologues Libéraux (APP), le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), la Société Française de Microbiologie (SFM), la Société Francophone de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), de participer à l'organisation et à la réalisation d'une Conférence de Consensus sur **la prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent.**

L'objectif n'est pas d'aligner de nouvelles recommandations à la longue liste de celles existantes, mais bien plutôt d'essayer de participer à un changement d'attitude et d'intégrer la notion de travail en réseau des structures libérales et publiques, de dépasser l'objectif restreint de recommandations de choix d'anti-infectieux au profit de celui de «prise en charge optimisée des patients», de renforcer la recherche d'un bénéfice individuel par celle d'une gestion de santé publique. L'objectif est aussi de débiter le XXI<sup>e</sup> siècle en tenant compte de l'évolution des moyens diagnostiques, en particulier les offres techniques actuelles et futures proches d'imagerie, de biologie moléculaire, de diagnostic rapide, dès lors qu'elles peuvent améliorer la qualité des soins pour le patient, et la gestion raisonnée des soins pour la collectivité : un diagnostic virologique précoce économisant un traitement antibactérien inadapté au profit d'un antiviral spécifique est un bénéfice individuel et collectif. Une vaccination élargie à des groupes soit responsables de diffusion d'agents infectieux respiratoires, soit victimes de formes sévères d'infections par ces agents offre également des bénéfices individuels et collectifs. Dans le champ plus classique mais toujours actuel bactéries-antibactériens, il était nécessaire de revoir l'évolution de l'épidémiologie bactérienne, et celle des résistances en prenant acte de la stabilité de certaines données permettant une pause dans la pression mise sur les prescripteurs de molécules connues et surveillées de longue date, mais aussi en anticipant sur l'impact écologique d'un éventuel suremploi de tel ou tel groupe de molécules.

# QUESTION 1

## COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES ?

**QUELS SONT LES MOYENS DIAGNOSTIQUES, CLINIQUES, ET PARACLINIQUES PERMETTANT DE DISTINGUER L'INFECTION BRONCHIQUE DE L'INFECTION PULMONAIRE ? EVALUATION ET UTILISATION**

**L' INFECTION RESPIRATOIRE BASSE (IRB)**, est définie par une atteinte infectieuse sous-glottique, associée ou non à une infection respiratoire haute. Les IRB sont d'une grande fréquence dans l'exercice des médecins généralistes, qui, en France, assurent leur prise en charge dans 96 à 98 % des cas (4 à 5 % des consultations). La majorité d'entre elles (75 %) est d'origine virale et ne justifie donc pas de traitement antibiotique. Pourtant, 97 % des ordonnances dans cette situation comprennent des antibiotiques et 72,5 % des anti-inflammatoires [1, 2]. Ceci justifie les campagnes répétées auprès des médecins et du grand public ainsi que les projets visant à modifier les habitudes de prescription.

Trois situations cliniques distinctes sont regroupées sous le terme d'IRB : la bronchite aiguë d'évolution bénigne, la pneumonie, grevée d'une mortalité pouvant atteindre 15 %, et l'exacerbation aiguë de bronchite chronique, au pronostic variable ; leurs prises en charge sont différentes et doivent tenir compte du terrain.

### LA BRONCHITE AIGUË

C'est une infection très fréquente (10 millions de cas par an en France), le plus souvent de nature virale, survenant en contexte épidémique [3]. La symptomatologie est souvent précédée de manifestations respiratoires hautes à type de rhinorrhée claire. Elle associe fréquemment des douleurs thoraciques à type de brûlures rétro-sternales et une toux, initialement sèche, puis grasse et productive en quelques jours [4]. L'auscultation pulmonaire est normale ou met en évidence des râles bronchiques. La fièvre dépasse rarement 39 °C. Le diagnostic est clinique.

Aucun examen complémentaire n'est utile ; la radiographie thoracique est réservée au doute diagnostique. L'évolution habituelle non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison. L'expectoration, claire au début, peut devenir purulente, ce qui ne témoigne pas nécessairement d'une surinfection bactérienne.

Les complications sont rares. La surinfection bactérienne est évoquée devant l'association d'une expectoration purulente et de la persistance de la fièvre au-delà de 3 jours ; cette évolution nécessite une ré-évaluation clinique. Une toux durable est une autre complication qui témoigne d'une hyperréactivité bronchique faisant suite à la destruction de l'épithélium bronchique. Elle doit faire évoquer la possibilité d'une coqueluche.

**Aucun essai clinique ne met en évidence un avantage de l'antibiothérapie par rapport à son abstention, ni sur l'évolution de la maladie, ni dans la survenue de complications, ni chez le fumeur, ni en cas d'expectoration prolongée au-delà de 7 jours. En conclusion, l'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle depuis 1991. [5, 6]**

Cette attitude n'est pas modifiée en cas de bronchite aiguë chez le tabagique, ni chez le bronchitique chronique sans trouble ventilatoire obstructif. Chez un patient porteur d'une comorbidité ou de facteurs de risque (**Tableau 1**), la prise en charge n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques.

**Tableau I**

Facteurs de risque	Comorbidités
Âge	Insuffisance rénale
Vie en institution	Insuffisance cardiaque
Tabagisme	Insuffisance hépatique
Ethylisme	Maladie néoplasique
Troubles de déglutition	Diabète décompensé
Traitement corticoïde/immunosuppresseur	État grabataire

## LA PNEUMONIE AIGÜE

**C'est une infection du parenchyme pulmonaire.** Seules les pneumonies communautaires (PAC) sont abordées dans cette conférence de consensus : par définition, il s'agit des pneumonies survenant en milieu extra-hospitalier ou dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier.

**Peu d'études prospectives évaluent la prévalence** des PAC. En France elle est estimée entre 400 000 à 600 000 cas par an [7]. En médecine de ville, 5 % des patients souffrant d'atteinte respiratoire aiguë ont une PAC [8].

Chez ceux consultant aux urgences, cette fréquence s'élève à 10 % [9]. Il existe de grandes variations en fonction de l'âge : de 2 % chez les sujets jeunes [10] à plus de 40 % chez les sujets âgés adressés à l'hôpital [11].

**Le diagnostic de PAC est difficile.** Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. Les données cliniques et radiologiques sont tributaires de la technique d'examen et de l'expérience de l'examineur. Les signes cliniques sont rarement au complet parmi : toux, dyspnée, douleur latéro-thoracique, expectoration, fièvre, tachycardie, polypnée, impression globale de gravité, matité localisée, foyer de crépitations. L'intérêt de la recherche en décubitus latéral de râles crépitations au niveau du poumon déclive, persistant en inspiration profonde, a été souligné. [11]

La présence de râles crépitations unilatéraux a une bonne valeur prédictive positive de PAC. A l'inverse, l'association d'une fréquence respiratoire < 30/mn, d'un rythme cardiaque < 100/mn et d'une température < 37,9 °C a une bonne valeur prédictive négative de PAC [12]. En dehors de ces 2 situations, la combinaison des symptômes, des signes vitaux et des signes physiques a souvent une faible valeur prédictive pour le diagnostic de PAC (**Tableau II**) [13].

**Tableau II : Apport des combinaisons d'anomalies cliniques au diagnostic de PAC [13]**

Cas	Lieu	Symptôme	Signes vitaux <sup>1</sup>	Signes physiques	Probabilité de PAC
1	Urgences	Toux aiguë	-	-	1 – 13 %
2	Urgences	Toux aiguë	Tachycardie Fièvre	Crépitations	18 – 42 %
3	Urgences (cas «sévères»)	Toux aiguë	Tachycardie Fièvre	Crépitations	32 – 60 %

<sup>1</sup> (RR de PAC = 0.18 si Rythme Respiratoire < 20, Rythme Cardiaque < 100 et Température < 37,8°C)

Chez le sujet âgé, la symptomatologie est encore plus trompeuse, parfois limitée à une confusion, une tachypnée, une dyspnée, ou l'aggravation d'une pathologie chronique préexistante, rendant plus difficile le diagnostic différentiel. (**Tableau III**) [14].

**Tableau III : Prévalence des symptômes et signes à l'admission en fonction de l'âge chez les sujets atteints de PAC [14]**

Groupe d'âge (Nb patients)	18 – 44 ans (N = 780) %	≥ 75 ans (Nb = 280) %
Toux	90	84
Dyspnée	75	66
Douleur pleurale	60	46
Fièvre	85	53
Frissons	85	52
Céphalées	75	32
Myalgies	67	25
Tachypnée	36	65

**Le recours à la radiographie thoracique** de face est obligatoire dès qu'on évoque le diagnostic. En cas de cliché initial normal, un contrôle de face et de profil sera réalisé si la suspicion clinique persiste.

Les PAC se traduisent par des opacités d'aspect très divers. il peut s'agir d'opacités alvéolaires, uniques ou multiples, à limites floues, souvent sous-pleurales, butant sur les scissures, évoluant vers une opacité systématisée segmentaire ou lobaire, avec ou sans bronchogramme aérien. Cet aspect est le plus aisément reconnu et le plus fréquemment rapporté dans les formes sévères [15] et chez les malades hospitalisés [16].

Les autres aspects radiologiques peuvent être facilement méconnus ou mal interprétés par un médecin peu expérimenté : opacités interstitielles localisées ou diffuses, opacités alvéolaires multiples en mottes de distribution péribronchique réalisant la «bronchopneumonie».

Les risques d'erreur diagnostique sont de 2 ordres :

- le risque de porter le diagnostic de PAC par excès lorsqu'une opacité d'origine non infectieuse usuelle coexiste avec de la fièvre [8, 17] : dilatation des bronches, séquelles pleurales, cancer bronchique, infarctus pulmonaire, atelectasie, pneumonie organisée, œdème pulmonaire, vascularite... [16].
- le risque de méconnaître le diagnostic de PAC lorsqu'une opacité est à la limite de la visibilité. 2 à 7% des PAC à un stade précoce ont une radiographie pulmonaire normale [8, 18].

Les difficultés du diagnostic radiologique sont maximales chez le sujet âgé du fait d'une fréquente "toile de fond" faite d'opacités respiratoires ou cardiaques chroniques, de la prévalence élevée de la forme bronchopneumonique à cet âge, et des difficultés techniques de réalisation [19].

**Le scanner** sans injection trouve sa place dans ces diagnostics de PAC difficiles. L'angio-scanner est réservé au diagnostic différentiel de l'embolie pulmonaire.

Les examens biologiques sont d'un apport inconstant dans le diagnostic des PAC. Une franche hyperleucocytose, des valeurs de CRP et de procalcitonine élevées sont en faveur d'une PAC d'origine bactérienne. A l'inverse, des valeurs basses de CRP (< 11 mg/l) et de procalcitonine (< 0,25 µg/l) confirmées à J2 s'inscrivent contre une infection parenchymateuse pulmonaire relevant d'une antibiothérapie [20-22]. A ce jour, il paraît logique en médecine ambulatoire de réserver leur réalisation aux patients posant un problème diagnostique.

## L'EXACERBATION DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

Parmi les épisodes d'IRB, 15 % sont dus à une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (EA BPCO) soit 2 000 000 de cas annuels en France, dont 40 000 à 60 000 hospitalisations [7].

La BPCO est prise en charge principalement en ville, par les médecins généralistes, idéalement en lien avec un pneumologue. Cette maladie chronique et lentement progressive, d'origine essentiellement tabagique, est caractérisée par une diminution incomplètement réversible des débits aériens [23]. L'obstruction bronchique, définie par un rapport VEMS/CV inférieur à 70 % doit être authentifiée par une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Celle-ci permet une classification en stades de gravité, indispensable à connaître pour une bonne prise en charge des malades. (**tableau IV**) [6, 23].

**Tableau IV : Classification de la BPCO (Le stade 0 correspond à l'ancienne dénomination de la bronchite chronique simple) [6, 23].**

STADE	CARACTÉRISTIQUES	EQUIVALENCE CLINIQUE <sup>2</sup> évaluée en dehors de toute exacerbation
<b>0 : Bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir</b>	VEMS/CV $\geq$ 70%	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
<b>Définition de l'obstruction</b>	<b>VEMS/CV &lt; 70%</b>	
<b>I : BPCO peu sévère</b>	VEMS $\geq$ 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
<b>II : BPCO moyennement Sévère<sup>1</sup></b>	30 % $\leq$ VEMS < 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) fréquents Dyspnée d'effort
<b>III : BPCO sévère</b>	VEMS < 30 % de la valeur prédite. ou présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite.	Symptômes chroniques (toux, expectoration) quasi constants Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

<sup>1</sup> Les sous-stades IIA (50 %  $\leq$  VEMS < 80 %) et IIB (30 %  $\leq$  VEMS < 50 %) ne sont pas mentionnés dans ce tableau car il n'ont pas d'impact sur l'indication d'une antibiothérapie.

<sup>2</sup> Cette échelle de dyspnée n'a pas de corrélation complète avec la classification de référence basée sur les EFR.



Bien que répondant en partie à cette définition, l'asthme, les bronchectasies, les atteintes respiratoires de la mucoviscidose, les bronchiolites chroniques de l'adulte ne font pas partie de la BPCO.

**Les exacerbations** aiguës émaillent le cours évolutif de la BPCO. Sources de morbidité, d'hospitalisations, elles altèrent la qualité de vie, et peuvent mettre en jeu le pronostic vital lors des décompensations [23]. La dégradation de la fonction respiratoire est corrélée à la fréquence des exacerbations [24].

**Le diagnostic positif d'EABPCO est malaisé car la symptomatologie est non univoque, en continuité des signes de BPCO.**

**La définition** des EABPCO retenue par la plupart des études [25] utilise les critères modifiés d'Anthonisen qui sont soit la présence de 2 critères majeurs (aggravation de la dyspnée, augmentation de la purulence des expectorations, augmentation du volume des expectorations), soit un critère majeur et un critère mineur (fièvre sans cause apparente, toux, «rhume», augmentation de la fréquence respiratoire).

Une définition simplifiée a été retenue lors de l'actualisation des recommandations pour la prise en charge de la BPCO en 2003 par la Société de Pneumologie de Langue Française [23] :

«L'exacerbation de BPCO est la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, expectoration, dyspnée), sans préjuger de la gravité de l'épisode».

Cette définition a été reprise récemment par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) [6] :

«Le diagnostic de l'EABPCO se fait sur l'association d'une BPCO préexistante et d'une acutisation des symptômes respiratoires».

Les recommandations de la SPLF ont choisi de nommer décompensations les exacerbations susceptibles d'engager le pronostic vital (exacerbations sévères).

**Le diagnostic d'origine infectieuse d'une EABPCO est délicat** au milieu des nombreux autres facteurs de risque d'exacerbation : pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>, ozone), tabagisme, médicaments sédatifs, syndrome d'apnée du sommeil, pneumonie, pneumothorax, embolie pulmonaire, défaillance cardiaque gauche, trouble du rythme cardiaque ... Dans un nombre non négligeable de cas, le facteur déclenchant n'est pas mis en évidence. L'infection semble en cause dans près la moitié des cas, due à des virus (rhinovirus, *Myxovirus influenzae* et *parainfluenzae*...) et /ou des bactéries (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*) [26] ; la responsabilité de *C. pneumoniae* est controversée [27, 28]. Les techniques microbiologiques modernes pourront améliorer l'identification des agents infectieux [29]. La distinction entre colonisation et infection reste floue. Cette colonisation bactérienne des voies aériennes sous-glottiques, retrouvée chez 25 à 50 % des patients atteints de BPCO joue un rôle probablement déterminant. Favorisée par la sévérité de l'obstruction bronchique et le tabagisme [30, 31], elle est associée à la présence de marqueurs d'inflammation corrélés à la charge bactérienne [32]. La détection d'une nouvelle souche bactérienne au sein de cette flore semble associée à la survenue d'une exacerbation [33].

En pratique, la fièvre est inconstante [34-36] ; les examens biologiques usuels et la radiographie pulmonaire sont peu contributifs. Par contre il est désormais admis que la **purulence franche des crachats** constitue un argument clinique fort en faveur d'une infection bactérienne à l'origine de l'EA [37] : chez des patients pour lesquels une expectoration de bonne qualité a pu être obtenue, l'ECBC a identifié une bactérie potentiellement pathogène dans 84 % des cas si l'expectoration était purulente et dans seulement 38 % des cas si l'expectoration était muqueuse (claire) [37, 38].

## REFERENCES

1. Raheerison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Eur Respir J* 2002 February 1, 2002 ; 19(2) : 314-9.
2. Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, et al. Prise en charge des infections respiratoires basses en médecine générale en France. *Rev Mal Respir* 2001 Apr ; 18(2) : 163-70.
3. Hosker HSR, Jones GM, Hawkey P. Fortnightly Review: Management of community-acquired lower respiratory tract infection. *BMJ* 1994 March 12, 1994 ; 308(6930) : 701-5.
4. Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK. Diagnosis of acute bronchitis in adults: a national survey of family physicians. *J Fam Pract* 1997 Nov ; 45(5) : 402-9.
5. SPILF. IV<sup>e</sup> conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse : Les infections des voies respiratoires 18 octobre 1991, Lille. *Med Mal Inf* 1992 ; 22, Supplément 2 : 43-6.
6. AFSSAPS. Infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. [http://agmedsantegouvfr/pdf/5/rbp/irb\\_recopdf](http://agmedsantegouvfr/pdf/5/rbp/irb_recopdf). 2005.
7. Chahvakilian P. Quelques données sur les infections bronchopulmonaires. In «Repères sur les infections pulmonaires», 3<sup>e</sup> Ed., Léophonte P, Mouton Y. p 14-24. Ed PIL Février 2001 360 p.
8. Woodhead M, Macfarlane J, Mc Cracken J, Rose D, Finch R. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987 ; 1 : 671-4.
9. Leuppi J, Dieterle T, Koch G, Martina B, Tamm M, Perruchoud A et al. Diagnostic value of lung auscultation in an emergency room setting. *Swiss Med Wkly* 2005 ; 135 : 520-4.
10. Diehr P, Wood R, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins R. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984 ; 37 : 215-25.
11. Wipf J, Lipsky B, Hirschmann J, Boyko E, Takasugi J, Peugeot R et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1082-7.
12. Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989 ; 7 : 263-8.
13. Metlay J, Fine M. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 109-18.
14. Metlay J, Schulz R, Li Y-H, Singer D, Marrie T, Coley C, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1453-9.
15. Everett M. Major chest infection managed at home. *The Practitioner* 1983 ; 227 : 1743-54.
16. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Niklasson B, Bartolome M et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a populationbased study. *Eur Respir J* 2000 ; 15 : 757-63.
17. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 196-208.
18. Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992 ; 10 : 226-33.
19. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alavarez B. and the S.C.A.P. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 723-8.
20. Smith R, Lipworth R. C-Reactive Protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995 ; 107 : 1028-31.
21. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzo X. et al. Contribution of C-Reactive Protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004 ; 125 : 1335-42.
22. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay M, Huber P, Tamm M. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 600-7.
23. Actualisation 2003 des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO : organisation et argumentaire. *Rev Mal Respir* 2003 Jun ; 20(3 Pt 2) : S7-9.
24. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003 Dec ; 22(6) : 931-6.
25. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987 Feb ; 106(2) : 196-204.
26. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003 Dec ; 48(12) : 1204-13; discussion 13-5.
27. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004 Jul ; 24(1) : 171-81.
28. Blasi Francesco B, Annamaria Moretti A, Donner C, Roberto C, Allegra L. Colonisation in stable patients with COPD: results of an Italian epidemiological study (PRIME study). *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 15s.
29. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Dec 1 ; 170(11) : 1197-203.
30. Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999 13(2) : 338-42.
31. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achetegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(2) : 343-8.
32. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109(4) : 288-95.
33. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002 August 15, 2002 ; 347(7) : 465-71.
34. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jul ; 162(1) : 167-73.
35. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002 Apr 22 ; 112 Suppl 6A : 28S-32S.
36. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000 Oct ; 16(4) : 677-83.
37. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000 ; 117 : 1638-45.
38. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001 May ; 56(5) : 366-72.

# QUESTION 2

## COMMENT EVALUER, ORIENTER ET SUIVRE UN PATIENT AYANT UNE PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE (PAC)? UNE EXACERBATION DE BRONCHO-PNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE ?

EVALUATION DES FACTEURS DE RISQUE D'EVOLUTION COMPLIQUEE ET/OU DE MORTALITE, DES SIGNES DE GRAVITE. CHOIX DU LIEU DE LA PRISE EN CHARGE ET ORGANISATION DU SUIVI

### INTRODUCTION

La prise en charge et l'orientation optimale d'une infection des voies respiratoires inférieures sont conditionnées par l'évaluation du terrain et du niveau de gravité et par la possibilité ou non d'une prise en charge ambulatoire.

Cette évaluation conduit à 3 éventualités : le traitement à domicile, à l'hôpital, ou en réanimation. D'autres lieux de prise en charge seraient possibles (hospitalisation à domicile, centres d'accueil sociaux, hôpital de jour) mais n'ont pas encore fait l'objet d'évaluation.

### LES PAC

Le premier objectif de la prise en charge initiale des PAC est donc l'évaluation de l'existence, ou non, de critères de gravité, amenant à une prise en charge hospitalière et, éventuellement, en réanimation.

### I) EVALUATION INITIALE DES PAC

#### A°) Éléments d'évaluation de la gravité

##### 1°) Les données cliniques ou paracliniques associées à la sévérité sont parfaitement identifiées

et doivent être connues des cliniciens afin d'aider à la bonne orientation des patients et au choix du traitement, au-delà du calcul des scores pronostiques qui seront vus plus loin. Il s'agit [1-5] :

##### • sur le plan clinique :

- l'âge avancé, la grabatisation préalable à la pneumonie, l'immunodépression, la splénectomie, l'hospitalisation récente. La mortalité chez les patients institutionnalisés est, par ailleurs, plus élevée comparée aux PAC acquises en dehors des institutions (53 % *versus* 13 % dans l'étude réalisée), notamment du fait de l'état fonctionnel antérieur [1, 2, 5] ;
- le rythme respiratoire > 30/mn, le sepsis grave ou le choc septique, la confusion aiguë, la température inférieure à 35 ° C ou supérieure à 40 °C, les troubles de la déglutition.

##### • sur le plan radiologique :

l'atteinte pulmonaire multilobaire sur la radio, l'extension rapide de la pneumonie, l'existence d'une cavité, la présence d'une pleurésie [1-6].

##### • sur le plan biologique :

l'acidose métabolique, la leucopénie < 4 000/mm<sup>3</sup> ou l'hyperleucocytose > 30 000/mm<sup>3</sup>, l'insuffisance rénale aiguë, une coagulopathie...

Concernant les marqueurs de l'inflammation, le dosage de la procalcitonine étudié dans 2 études prospectives [7, 8] chez des patients présentant une pneumonie documentée n'a pas de valeur pronostique. L'évolution de la PCT a été également comparée en analyse multivariée avec le score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), la CRP, la numération des globules blancs et la température. Seuls 50 % des patients ont une PCT > 2

ng/ml, la PCT n'ayant pas de valeur prédictive. De nombreux tests biologiques sont par ailleurs habituellement prescrits et n'ont pas d'utilité dans ce contexte [9].

Le non-respect des recommandations : Au moins une étude a montré que le non-respect des recommandations (en l'occurrence celles de l'IDSA) est associé à une surmortalité [2], cependant que leur respect (3 études sur 6) est un gage d'amélioration de la prise en charge [10]. Au moins 2 études ont montré que le traitement antimicrobien inapproprié est un facteur pronostique péjoratif de PAC sévère [11,12].

## **2°) Comorbidité et terrain particulier**

De nombreux facteurs sont retrouvés comme «favorisant» une PAC [13]. Les plus fréquemment définis sont la BPCO, mais aussi l'alcoolisme, l'insuffisance cardiaque chronique et le diabète [14, 15]. Ces comorbidités sont classiquement associées également aux cancers et prises en compte dans les scores de gravité. Après 2 études, ayant un gros collectif de PAC, Fine a spécifiquement retenu l'existence de «comorbidités» telles qu'une maladie néoplasique, hépatique, cérébro-vasculaire, rénale ainsi que l'insuffisance cardiaque congestive. Ces comorbidités ont un poids spécifique dans le pronostic des PAC [16, 17].

Des facteurs génétiques paraissent déterminants dans l'acquisition de PAC à pneumocoques et sont éventuellement associés à des formes graves avec état de choc [18-20].

## **3°) Les scores de gravité sont ils valides et utilisables ?**

Deux limitations importantes des systèmes de score sont le poids relatif attribué à l'âge et la perception d'une difficulté à leur utilisation en pratique quotidienne [21].

Les scores spécifiquement dédiés aux pneumonies sont au nombre de 4 : le CRB 65, le score de Fine (Pneumonia Severity Index, PSI), les règles de la British Thoracic Society (BTS), et celles de l'American Thoracic Society (ATS) (**Tableau V**). Ces scores ont tous fait l'objet de validations prospectives, mais n'ont pas tous été construits dans le même but.

### **Tableau V**

#### **ÉLÉMENTS DE CALCUL DU SCORE DE FINE**

La classe 1 correspond à l'adulte sain de moins de 50 ans, sans aucun signe de gravité, ni comorbidité (probabilité de mortalité inférieure à 0,1 %). Pas de prélèvement sanguin.

	<b>Points</b>
<b>- Facteurs démographiques</b>	
Âge Hommes	= Âge en années
Femmes	= Âge - 10
Vie en institution	+ 10
<b>- Comorbidités</b>	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébro-vasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
<b>- Données de l'examen physique</b>	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
TA systolique < 90 mmHg	+ 20
T° < 36 °C ou > 40 °C	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125/min	+ 10

**- Données radiologiques et biologiques**

pH artériel < 7,35	+ 30
Urée ≥ 11	+ 20
Na < 130	+ 20
Hématocrite < 30 %	+ 10
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

Classe	Points	Probabilité de mortalité
II	≤ 70	0,6-0,7 %
III	71-90	0,9-2,8 %
IV	91-130	8,2-9,3 %
V	> 131	27-31 %

**SCORE DE LA BRITISH THORACIC SOCIETY (CURB 65)**

Confusion

Urea > 7 mmol/l

Respiratory rate ≥ 30/min

Blood pressure: systolic < 90 mmHg  
or diastolic ≤ 60 mmHg

65 Age ≥ 65

Un patient présentant au moins 2 de ces 4 facteurs multiplie par 36 le risque de mortalité.

**CRB 65 (SCORE SIMPLIFIÉ)**

C Mental Confusion

R Respiratory rate ≥ 30/min

B Blood pressure: systolic < 90 mmHg  
or diastolic ≤ 60 mmHg

65 Age ≥ 65

Ce score est utilisable en ville  
(si 0 critère : traitement ambulatoire possible,  
≥ 1 critère : évaluation à l'hôpital)

**SCORE DE L'AMERICAN THORACIC SOCIETY (REVISE EN 2001)**

**3 critères mineurs**

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250
- Atteinte plurilobaire
- PAS ≤ 90 mmHg

**2 critères majeurs**

- nécessité d'une ventilation mécanique
- choc septique

La présence de 2 critères mineurs ou d'un critère majeur prédit la nécessité d'une admission en soins intensifs avec une sensibilité de 78 %, une spécificité de 94 %, VPP 75 % et VPN 95 %.

- Les scores de la BTS et de l'ATS ont pour but essentiel d'identifier les PAC graves et ne tiennent pas compte de l'existence ou non de comorbidités.

- Les règles pronostiques de la BTS ont une forte valeur prédictive négative concernant le décès (93 à 95 %), mais elles sont peu sensibles (47 à 65 %). La pression artérielle diastolique ≤ 60 mmHg et la fréquence cardiaque > 90/mn sont de mauvais paramètres pronostiques. L'association de 3 critères BTS (rythme respiratoire ≥ 30/mn, pression artérielle diastolique ≤ 60 mmHg et l'état confusionnel aigu) donne la meilleure approximation du risque de décès dans la pneumonie du sujet âgé [23].

- Le score de l'ATS est hautement sensible mais insuffisamment spécifique pour prédire seul la nécessité d'une admission en soins intensifs. Il semble cependant être plus discriminant que d'autres scores [24].
- Le CRB 65, acronyme pour Confusion, Urémie, fréquence Respiratoire et pression artérielle (Blood) est un score prédictif de mortalité, dérivé du score de la BTS. La valeur de 1 point est attribuée pour chaque variable présente. Ce score permet la stratification des patients en 6 classes de 0 à 5 de risque croissant de mortalité.
  - 0 ou 1 critère présent : traitement ambulatoire adapté,
  - 2 critères : nécessité d'une évaluation aux urgences probable voire une hospitalisation de courte durée pour observation,
  - 3 critères et plus : hospitalisation nécessaire
  - 4 ou 5 critères présents : considérer admission en réanimation [25, 26].
 Afin de pouvoir utiliser le score en médecine de ville, le CRB 65 a également été développé en ne prenant pas en compte l'urée :
  - 0 critère : traitement ambulatoire adapté
  - 1 ou 2 critère(s) : nécessité d'une évaluation aux urgences voire une hospitalisation de courte durée pour observation
  - 3 ou 4 critères : hospitalisation urgente.
 Son utilisation n'a pas encore été largement validée [25].
- Le score PSI de Fine répartit les patients en 5 classes de probabilité croissante de mortalité (0 % pour la classe I, jusqu'à 30 % pour la classe V). De plus, les 5 classes de risque sont étroitement corrélées à la durée de l'hospitalisation. La concordance entre la classification initiale et le devenir est supérieure à 90 % [27].
  - Ce score initialement prédictif de mortalité a été secondairement validé pour identifier les patients pouvant relever d'une prise en charge ambulatoire [28-31].

Aucun score n'est assez robuste pour guider avec suffisamment de fiabilité l'orientation clinique initiale. Plusieurs équipes ont évalué, *a posteriori* ou de façon prospective, la valeur des 2 scores PSI et CRB 65 dans la décision d'hospitalisation [32-38]. Suite à ces études, il a été recommandé ultérieurement par l'équipe du «pneumonia PORT» de systématiquement procéder en 2 étapes pour l'évaluation de la gravité des patients :

- Étape 1 : recherche de conditions préexistantes compromettant le succès du traitement ambulatoire : instabilité hémodynamique, décompensation d'une comorbidité préexistante nécessitant l'hospitalisation, hypoxémie aiguë, problèmes d'ordre sociaux ou psychiatriques, et incapacité à l'absorption d'un traitement *per os*.
- Étape 2 : calcul du score PSI ; les patients en classe I, II ou III ne présentant aucune des conditions préexistantes définies dans la première étape, peuvent être traités en ambulatoire. L'appréciation clinique du médecin prime sur le score PSI, si nécessaire [39].

## B°) Évaluation microbiologique

### Analyses microbiologiques

De nombreuses explorations complémentaires sont disponibles pour mettre en évidence l'agent causal d'une PAC. Pour des raisons logistiques et économiques, il est illusoire de penser qu'une recherche étiologique exhaustive s'avère possible et même nécessaire pour tous les patients souffrant d'une PAC. En l'absence d'antiviraux efficaces sur les virus à tropisme respiratoire, l'enquête microbiologique au cours d'une PAC a pendant de nombreuses années été exclusivement centrée sur la recherche d'agents bactériens. Actuellement, la situation évolue avec d'une part la mise sur le marché de traitements antiviraux et d'autre part la reconnaissance de la responsabilité de nombreux virus dans les infections du tractus respiratoire inférieur. Toutefois, le caractère récent de cette évolution fait que les techniques utilisées sont encore souvent du domaine de laboratoires spécialisés.

Il importe de souligner qu'il n'existe pas de «gold standard» pour le diagnostic microbiologique d'une PAC : les valeurs de sensibilité et de spécificité des différents examens rapportées dans les différentes études sont difficiles à comparer.

### **Examen cyto bactériologique des expectorations (ECBC)**

La qualité des résultats obtenus avec cette analyse est en grande partie fonction de la qualité de l'échantillon prélevé. Au laboratoire, la validation de l'échantillon prélevé est réalisée selon des critères acceptés par la plupart des auteurs : moins de 10 cellules épithéliales squameuses et plus de 25 leucocytes par champs microscopiques au faible grossissement.

Les résultats peuvent être obtenus très rapidement.

Les difficultés techniques de la réalisation du prélèvement, du frottis et de sa lecture [40], associées à l'absence de Gold standard expliquent les variations très importantes de sensibilité et de spécificité de l'examen microscopique des expectorations, rapportées dans de nombreuses études comme la méta-analyse [41] : sensibilité entre 15 et 100 % et spécificité 11 à 100 %.

Abstraction faite de ces problèmes d'interprétation, l'intérêt de l'examen direct et la culture de l'expectoration, en termes de résultat positif, semble hautement dépendant de la gravité de la pneumonie et de l'antibiothérapie préalable.

Dans la plupart des cas, le pathogène retrouvé par l'examen direct et/ou la culture est le pneumocoque. Dans un collectif de 105 patients ayant une PAC à pneumocoque bactériémique, Musher et al. [42] obtiennent parmi les malades sans antibiothérapie préalable 80 % d'examen macroscopiques positifs et 93 % de culture positive.

Ces données montrent que l'examen direct et la culture de l'expectation dès lors qu'ils sont correctement effectués chez un patient sans antibiothérapie ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité au cours des PAC à pneumocoque d'autant qu'elles sont plus graves, c'est-à-dire bactériémiques [43-46]. Cet examen n'a de pertinence diagnostique que si l'examen direct est positif.

### **Antigène urinaire de *Streptococcus pneumoniae***

Un test unitaire détecte le polysaccharide C de la paroi cellulaire, commun à tous les pneumocoques par une technique immuno-chromatographique (Binax NOW®). Les résultats sont disponibles en 15 minutes.

La sensibilité de ce test dépend de la sévérité de l'infection : 77 à 89 % dans les pneumonies bactériémiques et 44 à 64 % dans les non-bactériémiques [47-52].

La sensibilité du test pourrait être améliorée par une concentration préalable des urines [50].

La colonisation oro-pharyngée par *S. pneumoniae*, rare chez l'adulte, n'est pas responsable de faux positif [53].

Chez les patients atteints de BPCO et en poussée d'exacerbation, le test peut aussi être positif [53] mais rarement : 3 malades positifs sur 49 en exacerbation aiguë (sur un total de 97 BPCO).

La durée de positivité du test est longue : pendant les 6 semaines qui suivent le début des symptômes, jusqu'à 3 mois pour certains malades. Elle est au moins de 7 jours chez des malades sous antibiotiques [51, 53].

Ce test permet un diagnostic étiologique rapide, non négativé par une antibiothérapie de 7 jours et dont le résultat persiste, plusieurs semaines.

### **Antigène urinaire de *Legionella pneumophila***

*L. pneumophila* comporte 15 sérogroupes dont le plus fréquemment incriminé à l'origine des PAC est le sérotype 1 [54]. La détection de ce sérotype est possible par un test immuno-chromatographique effectué sur les urines.

Plusieurs techniques ont été successivement développées, la plus récente est une technique immuno-chromatographique. C'est un test unitaire rapide (15 minutes), qui nécessite de concentrer les urines pour améliorer sa sensibilité et sa spécificité, ce qui retarde d'une ou deux heures l'obtention du résultat.

Au moins 5 revues récentes ont été consacrées au diagnostic microbiologique de la légionellose [54-58] et à la recherche d'antigènes urinaires de *L. pneumophila*. Environ 80 % des patients présentant une infection à *L. pneumophila* du sérotype 1 excrètent dans leurs urines des antigènes. Cette excrétion apparaît 1 à 3 jours après le début de la maladie et peut durer 1 an.

La sensibilité et la spécificité dépendent de la technique prise comme référence. Par comparaison avec la culture, elles sont respectivement de 86 et 93 %. En comparaison avec d'autres techniques, la sensibilité est variable, 53 à 70 % mais la spécificité est supérieure à 95 %, avec une valeur prédictive positive de 86 % et négative de 95 %.

La sensibilité dépend de la sévérité de l'infection : 40 à 53 % dans les formes peu sévères et 88 à 100 % pour les formes sévères.

## Hémocultures

Dans le cadre de la pneumonie communautaire, de nombreuses études ont évalué la fréquence de positivité et, donc indirectement, la sensibilité de cet examen.

Celle-ci apparaît très dépendante du lieu de prise en charge du patient (liée à la sévérité de l'infection) [43, 44, 59-69]. La fréquence de positivité des hémocultures chez les patients hospitalisés (n = 25 000) est évaluée à 7 % par Metersky et al. [62].

## STRATEGIE DIAGNOSTIQUE MICROBIOLOGIQUE

Les questions sont :

- Quel est l'impact d'une recherche étiologique microbiologique sur le pronostic des patients ?
- Quel est l'impact d'une donnée microbiologique positive sur la prise en charge des patients ?

### Impact de la recherche étiologique microbiologique sur le pronostic des patients ayant une PAC

Il n'existe que peu de travaux dans la littérature sur ce sujet. Ils sont toutefois concordants : la réalisation d'explorations microbiologiques et la connaissance de l'agent causal ont peu d'impact pronostique significatif démontré actuellement.

Deux études ont été réalisées chez des patients hospitalisés pour une PAC sans critères de gravité [70, 71]. Dans la première, publiée en 2002, les auteurs ont rétrospectivement évalué l'impact d'un diagnostic microbiologique positif dans une cohorte de 482 patients ayant bénéficié d'une analyse de l'expectoration, d'hémocultures et d'une analyse sérologique à la recherche de *M. pneumoniae* et des virus respiratoires [70]. Les patients soumis à cette enquête étiologique ont, 3 mois après l'épisode pneumonique, une mortalité plus faible que ceux sans enquête étiologique réalisée (9 % *versus* 24 % ; p = 0,001). Toutefois, cette différence semble plutôt liée à un terrain sous-jacent moins altéré qu'à l'enquête étiologique proprement dite. Concernant le pronostic immédiat, aucune différence n'a été retrouvée entre les patients avec et sans diagnostic étiologique précis. Dans la seconde étude, van der Eerden et al. en 2005 [71] ont comparé l'impact de 2 démarches thérapeutiques : la première correspondait à une antibiothérapie probabiliste basée sur les recommandations usuelles, la seconde à une antibiothérapie ciblée basée sur les données des explorations microbiologiques. Les taux de mortalité étaient identiques dans les 2 groupes (14 % *versus* 13 %, respectivement).

Trois études récentes chez des patients de réanimation n'ont pu montrer de différence significative selon qu'un pathogène avait été identifié ou non identifié [67, 72, 73]. Il faut cependant noter qu'une part importante des malades était prétraitée, et que les résultats microbiologiques ont conduit à des modifications thérapeutiques.

### Impact d'une donnée microbiologique sur la prise en charge des patients

Au vu de la littérature, l'impact global des explorations microbiologiques apparaît faible pour les patients ambulatoires et l'ensemble des patients hospitalisés. Il apparaît nettement supérieur pour les patients admis en réanimation. Quatre études principales ont évalué l'impact des démarches globales de diagnostic microbiologique [59, 67, 70, 74]. Quatre autres études ont évalué l'impact des explorations de diagnostic microbiologique spécifiques (ECBC ou hémoculture principalement). La connaissance du diagnostic microbiologique a conduit à modifier l'antibiothérapie dans des proportions variant de 1 à 36 % des patients.

Nous ne disposons pas d'étude sur les conséquences de la pratique des tests de détection d'antigènes microbiens.

Malgré ces limites, et dans un objectif de bon usage et de préoccupations écologiques tels que recommandés par la conférence de consensus sur le bon usage des antibiotiques dans les structures de soins, il n'est pas déraisonnable d'espérer que dans un environnement protocolisé dans les services de soins et surtout d'accueil d'urgence des hôpitaux, l'utilisation de ces outils puisse apporter un bénéfice.

## Propositions

Pour les **pneumonies acquises en ville**, en dehors d'une institution :

- il apparaît inutile de proposer un quelconque bilan microbiologique pour les patients ayant des critères de faible gravité (PSI : I et II) ;



- pour les patients hospitalisés en dehors de la réanimation (PSI : III et IV) ;
  - les hémocultures et l'analyse de l'expectoration peuvent être recommandés ;
  - les détections d'antigènes urinaires pneumocoque et/ou *legionella* ne sont pas recommandés d'emblée ;
  - la recherche des antigènes urinaires de *legionella* peut se justifier chez les malades présentant des symptômes évocateurs de légionellose, ou en situation épidémique chez toutes les PAC ;
- pour les patients hospitalisés en réanimation, la pratique des hémocultures, de l'analyse cyto-bactériologique des sécrétions trachéobronchiques prélevées lors de l'intubation, et de la détection d'antigènes urinaires pneumocoque et *legionella* sont recommandés.

Pour les **pneumonies acquises en institution**, les recommandations ne peuvent être très formalisées.

## II °) CHOIX DU LIEU INITIAL DE LA PRISE EN CHARGE : RECOMMANDATIONS

### a) Les patients âgés (> 70 ans)

Hors classification et en miroir des signes de gravité, le traitement à domicile d'emblée chez la personne âgée n'est actuellement strictement envisageable que lorsque sont associées les conditions suivantes :

- un rythme respiratoire < 30/minute ;
- absence de cyanose ;
- un pouls < 90/mn ;
- une température entre 36,5 °C et 38,1 °C ;
- l'absence d'alimentation artificielle par sonde naso-gastrique ;
- un état de conscience et une compétence normales ;
- un environnement favorable [2].

### b) Autres patients

En l'absence de conditions préexistantes compromettant le succès du traitement ambulatoire telles que décrites au chapitre IA3, les classifications de Fine et le CRB 65 aident à l'identification des patients qui peuvent d'emblée faire l'objet d'une prise en charge ambulatoire.

- Un score de Fine 1 et 2 et/ou un CRB 0 ne nécessitent pas de recours à l'hospitalisation. La prise en charge d'un patient de ce type aux urgences doit suivre les mêmes recommandations de traitement et de suivi qu'en ville. (Rappelons qu'un score 2 de Fine a nécessité une biologie sanguine) [17, 75-77].
- Les patients du groupe 3 relèvent typiquement d'une prise en charge en Unité d'Hospitalisation de Très Courte Durée (UHTCD). [78]
- À l'autre extrémité de la gravité, les scores ATS, BTS-CRB 65 identifient (parfois par excès) les patients nécessitant une prise en charge en réanimation, ainsi que ceux du groupe 5 de Fine, et en fonction des comorbidités associées. Leur admission en soins intensifs doit être discutée avec le réanimateur, tenant compte de la nature des comorbidités, de l'âge physiologique, de la nature et de l'intensité des signes de gravité, de leur évolution au cours des premières heures... et de la volonté du malade et de sa famille.
- Les patients du groupe 4 de Fine doivent être hospitalisés en unités conventionnelles (pneumologie, maladies infectieuses, médecine interne ou polyvalente...).

### III°) ORGANISATION DU SUIVI :

#### A°) Critères cliniques, biologiques d'évolution défavorable et/ou de guérison ? Quels sont les délais acceptables ?

Peu d'études répondent précisément, directement et spécifiquement à l'évaluation des modalités d'un suivi précis. Les propositions sont donc actuellement souvent issues de recommandations d'experts ou de précédents consensus professionnels... [75, 76, 79-95].

L'évolution clinique d'une PAC se fait en moyenne par une normalisation thermique en 2 à 4 jours, une disparition de la dyspnée en 5 à 14 jours et de la toux en 6 à 21 jours [96-98]. Les délais et vitesses de régression des symptômes ont été évalués dans l'étude de Halm [96].

Les critères clairs de définition de l'échec manquent, mais restent cliniques.

Un délai de 48 à 72 heures est retenu par l'AFSSAPS pour l'amélioration symptomatique que ce soit chez l'adulte sain ambulatoire sans signe de gravité ou chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou avec comorbidité sans signe de gravité. Un contrôle de l'efficacité du traitement est impératif au terme de ce délai [99].

L'absence d'amélioration dans le cadre de ce délai peut être due à plusieurs causes :

- autre diagnostic non infectieux ;
- préexistence de facteurs de risque de résolution tardive des symptômes ;
- sévérité initiale plus grande au moment de la prise en charge, BPCO, néoplasie, confusion, atteinte multilobaire, existence de complications ;
- antibiothérapie inadéquate : hypothèse microbiologique erronée, bactérie résistante, étiologie virale, inadéquation aux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'importance relative de ces facteurs n'est pas évaluée. Rappelons que la résistance *in vitro* aux  $\beta$ -lactamines de pneumocoque ne conduit pas à l'échec clinique des traitements par amoxicilline ou C3G injectable, alors que sa résistance *in vitro* aux macrolides ou aux FQAP est un facteur de risque d'échec démontré du traitement par ces molécules ;
- survenue d'une complication, en particulier épanchement pleural.

Pour les patients pris en charge en ambulatoire, une hospitalisation s'impose devant une absence d'amélioration chez les sujets avec facteurs de risque ou une dégradation clinique (signes de gravité, complications) dans les 48 à 72 heures [99]. (AFSSAPS en 2005).

#### B°) Place de l'imagerie pulmonaire dans le suivi

##### Évolution précoce des images radiologiques

Une extension radiologique des images de pneumonie sans détérioration clinique peut être observée à la phase initiale d'une antibiothérapie bien conduite et efficace. Ces détériorations sont fréquentes. Mac Farlane [100] les a observées dans 65 % de 46 légionelloses, 22 % de 27 pneumonies à *S. pneumoniae* avec bactériémie, 26 % des 57 pneumonies à *S. pneumoniae* sans bactériémie, et 25 % des 44 pneumonies à *M. pneumoniae*. Halm retrouvait une détérioration des images avec des fréquences très proches (96). Ces détériorations peuvent être une extension de la taille de l'image, une extension dans le même lobe, aux lobes homolatéraux, ou au poumon controlatéral.

Cette extension initiale est donc relativement fréquente, et n'a pas valeur pronostique particulière (ATS), même pour des extensions de taille supérieure à 50 % [101, 102].

##### Résolution des images radiologiques

Si 50 % des images radiologiques sont normalisées 2 à 4 semaines après le début du traitement, le délai moyen de résolution varie de 1 à 6 mois selon les études [103].

Quatre paramètres sont prédictifs d'une lente résolution radiologique d'une PAC [104] :

- l'âge : la résolution étant d'autant plus lente que le sujet est plus âgé ;
- les comorbidités : alcoolisme et BPCO ;
- la bactérie responsable : il apparaît clairement que la normalisation radiologique est la plus précoce (2 semaine à 2 mois) avec *M. pneumoniae* et la plus lente avec *L. pneumophila* (2 à 6 mois) ; la résolution des images étant intermédiaire pour *S. pneumoniae*, et d'autant plus rapide qu'il n'y a pas de bactériémie ;

- le nombre de lobes initialement atteints.

### Indications de l'imagerie thoracique dans le suivi d'une PAC

L'absence de réponse clinique, en particulier de défervescence, 48 à 72 heures après le début du traitement, est une indication de radiographie thoracique, à la recherche d'une complication, ou d'argument pour une modification du diagnostic initial.

Au cours de l'évolution, la persistance des symptômes cliniques ou anomalies auscultatoires au-delà des délais habituels de résolution est une indication à la pratique d'une radiographie thoracique. Parmi les stratégies d'exploration la TDM thoracique occupe une place centrale [105].

Une radiographie de contrôle de guérison est indiquée dans tous les cas. Le moment le plus pertinent pour sa réalisation semble être 2 mois après guérison clinique. La persistance d'images anormales peut être expliquée par la préexistence de facteurs de risque de résolution retardée, mais devra dans tous les cas faire l'objet d'un suivi.

### C°) Suivi microbiologique

En cas d'échec clinique après 48 à 72 heures de traitement, des investigations microbiologiques doivent être effectuées :

- Pour chercher à identifier le germe responsable s'il n'est pas connu :
  - ECBC si l'expectoration persiste purulente ;
  - hémocultures ;
  - recherche d'antigènes urinaires de pneumocoque et *legionella*
- Éventuellement pour rechercher une modification microbienne (résistance, surinfection) si l'étiologie microbienne est connue :
  - ECBC si l'expectoration persiste purulente ;
  - hémocultures.

## EXACERBATION DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est essentiellement d'origine tabagique, et se définit comme une maladie chronique et lentement progressive caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens [105]. Contrairement à la PAC, la BPCO est une maladie chronique dont la prise en charge se fait presque exclusivement en ville par les médecins généralistes, si possible en lien avec un pneumologue. En France, d'après l'étude RESAU, portant sur 212 services d'urgence en 2002 et 2003, il y aurait entre 40 et 60 000 patients par an qui seraient hospitalisés chaque année dans un tableau d'exacerbation de BPCO. L'évolution de la BPCO est émaillée d'épisodes d'exacerbation aiguë de la maladie (EABPCO) qui caractérisent une aggravation persistante de la condition respiratoire du patient. Cette aggravation fait basculer le patient d'un état stable à un état instable dont le début est soudain et nécessite une adaptation du traitement habituel [107-109]. L'EABPCO est susceptible d'engager le pronostic vital. Parmi les épisodes d'infection respiratoire basse, 15 % sont dus à une EABPCO.

**La définition** des EABPCO est celle retenue lors de l'actualisation des recommandations pour la prise en charge de la BPCO en 2003 par la Société de Pneumologie de Langue Française [107, 110, 111].

«L'exacerbation de BPCO est la majoration ou l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes de la maladie (toux, expectoration, dyspnée), sans préjuger de la gravité de l'épisode».

Les recommandations de la SPLF ont choisi d'utiliser le terme de **décompensations lorsque l'épisode d'exacerbations** est susceptible d'engager le pronostic vital (exacerbations sévères).

Près de 20 000 patients décèdent par an en France de BPCO, le plus souvent d'une EABPCO [111]. La BPCO est en passe de devenir la 3<sup>e</sup> cause de mortalité par maladie dans le monde à l'horizon 2020.

## 1. FACTEURS DE RISQUE D'ÉVOLUTION COMPLIQUÉE

### 1.1 Facteurs liés à l'environnement et au terrain

#### :: Rôle du tabac

Le tabac est le premier facteur étiologique de la BPCO. Kanner et al. ont montré que l'arrêt du tabac est associé à une diminution de la fréquence des exacerbations [112]. Dans une autre étude réalisée sur la même cohorte de patients, les fumeurs habituels ou occasionnels, présentent une diminution du VEMS de 7ml/an pour une exacerbation par an. Cette diminution du VEMS n'est pas observée chez les anciens fumeurs qui par ailleurs, ne présentent que 0,24 exacerbation par an [113].

#### :: Rôle de la pollution aérienne

Ce facteur est retenu par les experts comme facteur favorisant les exacerbations [107, 114-116].

Une étude française conduite sur 14 mois chez 39 résidents en zone urbaine porteurs d'une BPCO sévère a montré que le seul polluant associé aux EABPCO était l'ozone. L'effet de l'ozone était particulièrement prononcé chez les patients ayant une teneur sanguine en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>) supérieure à 43 mmHg [117].

Une autre étude de plus grande ampleur conduite en Italie sur 3 ans, analysait toute admission à l'hôpital pour cause respiratoire incluant pneumonie, asthme et BPCO. Elle montre le rôle du monoxyde de carbone dans l'augmentation des admissions pour BPCO [118].

#### :: L'état nutritionnel

Une étude prospective multicentrique suédoise montrait qu'à la fois un indice de masse corporelle bas à l'état de base et la perte de poids observée sur un suivi de 12 mois étaient indépendamment associés à un risque d'exacerbations plus élevé [119].

### 1.2 Facteurs liés au mode de présentation initiale

#### :: Fréquence des exacerbations et qualité de vie

Les patients avec une BPCO modérée mais présentant des exacerbations fréquentes (> 3/an) ont un score de qualité de vie SGRQ (St Georges Respiratory Questionnaire) plus altéré que les patients avec une BPCO sévère et des exacerbations peu fréquentes.

L'étiologie infectieuse virale est associée à une fréquence plus élevée d'exacerbations et à un allongement du temps de guérison [120-122]. Il n'existe pas de corrélation entre la présence d'une colonisation bactérienne et le délai de guérison ou le recours à une admission à l'hôpital [123].

Les patients avec des exacerbations fréquentes sont plus souvent et plus longtemps hospitalisés [124].

#### :: Délai de prise en charge et fréquence des exacerbations

La précocité du traitement des EABPCO influe sur le délai de résolution des symptômes. Les patients qui consultent leur médecin plus rapidement pour leurs exacerbations ont une meilleure qualité de vie. Sur une étude menée sur 120 patients, ceux qui avaient tendance à ne pas signaler les exacerbations à un médecin étaient plus à même d'être hospitalisés que ceux qui consultaient régulièrement un praticien [125].

#### :: Causes non infectieuses et exacerbation

À côté des infections trachéo-bronchiques, les décompensations peuvent être liées à des causes diverses, parfois intriquées, nécessitant généralement des actions thérapeutiques spécifiques. Certaines affections peuvent être sources de décompensations répétées, et pour cette raison doivent être recherchées quand les circonstances les rendent possibles (en particulier maladie thromboembolique veineuse et dysfonction ventriculaire gauche) (grade C). La coexistence d'une BPCO et d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil peut probablement être un facteur aggravant.

Il est fréquent de ne pas pouvoir identifier la cause d'une EABPCO.

#### :: Les facteurs de risque de réadmission à l'hôpital pour exacerbation de BPCO

Il s'agit habituellement des réhospitalisations qui surviennent dans les 3 à 12 mois après une hospitalisation. L'hospitalisation pour exacerbation l'année précédente et l'altération du statut fonctionnel sont des facteurs de risque constamment retrouvés.

Les programmes de réhabilitation permettent de diminuer le risque de réadmission et de mortalité et d'améliorer la qualité de vie et la performance physique (test de marche de 6 minutes et shuttle test) [126].

:: Les autres facteurs de risque de complication sont

La coexistence d'une pathologie cardio-pulmonaire, l'augmentation du nombre de visites chez le médecin pour problèmes respiratoires, l'augmentation du nombre d'exacerbations, l'aggravation de la dyspnée en dehors des exacerbations, l'aggravation du VEMS, la nécessité d'une oxygénothérapie à domicile. (Revue de Miravittles publiée en 2002, méta-analyse de McCrory et Bach) [127].

## 2. ÉVALUATION DE LA GRAVITE ET FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE

### 2.1 - Facteurs prédictifs de gravité

**Les facteurs de risque d'exacerbation grave** retenus par la SPLF en 2003 et par l'AFSSAPS lors des dernières recommandations de 2005 sont :

- exacerbations fréquentes (> ou = 4 par an) ;
- corticothérapie systémique au long cours, comorbidité(s) ;
- antécédents de pneumonie ;
- dyspnée de repos (ou VEMS < 35 % en état stable, hypoxémie de repos < 60 mmHg).

**Le niveau de risque d'exacerbation grave est faible :**

- si la maladie de fond est peu sévère (BPCO stade 0-IIa) ;
- si les signes cliniques de gravité immédiate sont absents (voir signes cliniques de gravité) ;
- s'il existe une cause patente à l'origine de l'épisode, entraînant un traitement immédiat ;
- si la notion d'un épisode récent d'évolution défavorable (ayant récidivé ou nécessité une hospitalisation) est absente.

**Le niveau de risque d'exacerbation grave est important** dans les situations suivantes : maladie de fond sévère (BPCO stade IIb-III), âge > 70 ans, comorbidité en particulier cardiaque ou présence d'une obésité, dénutrition avec poids < 85 % du poids idéal, fréquence annuelle des exacerbations > 3, patient confiné à domicile, colonisation du tractus respiratoire par des germes résistants, corticothérapie systémique au long cours, existence de signes cliniques ou gazométriques de gravité immédiate (cf. infra), forte probabilité de pneumonie, de pneumothorax, de dysfonction cardiaque gauche ou d'embolie pulmonaire, et notion d'un épisode récent de EABPCO ayant entraîné une nouvelle hospitalisation [99, 111].

### 2.2 Signes de gravité

Les signes cliniques et gazométriques de gravité immédiate retenus dans les recommandations de la prise en charge de l'EABPCO de la SPLF en 2003 sont :

- **des signes respiratoires** : dyspnée de repos, cyanose, SpO<sub>2</sub> < 90 %, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, respiration abdominale paradoxale, fréquence respiratoire > 25/min, toux inefficace ;
- **des signes cardiovasculaires** : tachycardie > 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdèmes des membres inférieurs ;
- **des signes neurologiques** : agitation, confusion, obnubilation, coma, asterixis ;
- **des signes gazométriques** : hypoxémie < 55 mmHg en air ambiant, hypercapnie > 45 mmHg, acidose ventilatoire (pH < 7,35) [111].

### 2.3 Facteurs de risque de mortalité

Selon le groupe GOLD, le risque de décès d'une EABPCO est étroitement associé :

- au développement d'une acidose respiratoire ;
- à la présence de comorbidités significatives ;
- et à la nécessité d'une assistance ventilatoire [128, 129].

Texte long – Page 21

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

### 3 - CHOIX DU LIEU DE LA PRISE EN CHARGE ET ORIENTATION DU SUIVI

Selon les recommandations éditées par la SPLF en 2003 et celles de l'AFSSAPS en 2005, les modalités et les structures de prise en charge **dépendent de la sévérité de la BPCO sous-jacente et de celle de l'exacerbation.**

Elles sont influencées par l'existence de comorbidités, les possibilités de prise en charge ambulatoire et les conditions de vie du patient.

**La très grande majorité des EABPCO peut et doit être prise en charge de façon ambulatoire.**

Dans ce cas, le patient et son entourage doivent être prévenus de la possibilité d'une aggravation et informés de l'attitude à adopter. Une réévaluation à 48-72 heures est le plus souvent justifiée pour juger de l'évolution.

**L'hospitalisation est recommandée** pour tout patient présentant un des critères suivants (GOLD) :

1. modification importante des symptômes habituels tels que l'apparition d'une dyspnée de repos ;
2. BPCO sévère ;
3. apparition de signes cliniques nouveaux tels qu'une cyanose ou des œdèmes périphériques ;
4. échec du traitement initial de l'exacerbation ;
5. présence de comorbidités significatives ;
6. apparition d'une arythmie ;
7. diagnostic incertain ;
8. âge élevé ;
9. manque de ressources à domicile.

La présence de signes de gravité (cf. supra) doit faire discuter l'admission dans une structure de surveillance continue, soins intensifs ou réanimation, selon la situation clinique et l'environnement hospitalier disponibles. La présence d'une hypoxémie profonde peut constituer à elle seule un motif d'hospitalisation dans ce type de structure [111, 130].

La mesure du débit de pointe n'est pas considérée comme un élément essentiel dans la décision d'hospitalisation [107, 114].

Dans la revue de Miravittles, les facteurs de risque d'hospitalisation reposent sur :

1. l'existence de comorbidités significatives ;
2. l'aggravation du VEMS ;
3. une fréquence élevée d'hospitalisation antérieure pour exacerbation, (>3 admissions ou plus l'année précédente) ;
4. l'absence de prescription d'une oxygénothérapie à domicile alors qu'elle serait nécessaire [127].

**L'hospitalisation à domicile** est une alternative à l'hospitalisation.

Une revue récente a évalué l'efficacité de l'hospitalisation à domicile par rapport à l'hospitalisation classique en termes de réadmission et de mortalité. Elle a porté sur 7 essais avec un total de 754 patients qui se présentaient aux urgences pour EABPCO et faisaient l'objet d'une randomisation entre une prise en charge à l'hôpital ou dans le cadre d'une hospitalisation à domicile.

Les patients qui présentaient des troubles de conscience, une confusion, des modifications de la radiographie thoracique ou de l'électrocardiogramme, un pH sanguin inférieur à 7,35, une pathologie concomitante ou un problème d'ordre social étaient exclus. L'hospitalisation à domicile comprenait une visite quotidienne ou biquotidienne par une infirmière, supervisée par un médecin. Le risque de réadmission ou de mortalité n'est pas apparu significativement différent entre hospitalisation à domicile et hospitalisation classique [131].

### 4 ORGANISATION DU SUIVI

:: Critères cliniques, biologiques et radiologiques d'évolution défavorable et/ou de guérison : quels sont les délais acceptables ?

L'hétérogénéité des symptômes et l'appréciation subjective de leur sévérité rend difficile la détermination précise du délai de récupération. Les exacerbations influencent le cours de la maladie chronique et aggravent la fonction respiratoire, la qualité de vie et l'état de santé en général.

Après une exacerbation, les explorations fonctionnelles respiratoires s'améliorent en quelques semaines alors que la récupération clinique de l'état général est plus lente. La récupération de l'état général peut atteindre 3 à 6 mois, et est d'autant plus longue que le sujet est plus âgé.

Le retour à l'état de base des EFR peut prendre jusqu'à 3-4 mois. Cependant, l'absence de récupération 2 mois après un épisode d'EABPCO, doit faire programmer une nouvelle consultation pour évaluation notamment pour requalifier une oxygénothérapie [111].

Dans le cadre d'un traitement ambulatoire, la SPLF et l'AFSSAPS recommandent une réévaluation clinique précoce, entre 24 et 72 heures selon les cas, pour vérifier l'efficacité du traitement et l'absence d'aggravation, (Recommandation de grade C). De plus, la persistance de la fièvre au 4<sup>e</sup> jour d'évolution doit faire évoquer une infection bactérienne respiratoire (surinfection bronchique ou pneumonie) ou d'autre origine, car les virus respiratoires habituels ne donnent pas une fièvre supérieure à 38,5 °C au-delà de trois jours. Un examen cyto bactériologique des crachats et une radiographie thoracique doivent être réalisés seulement après échec de traitement [99, 111].

#### :: Quels sont les critères de sortie d'hospitalisation et de retour à domicile ?

Selon les recommandations de la SPLF, il n'y a pas de critères définis pour décider de la sortie de réanimation ou de l'hôpital. Tous les éléments cités ci-après ne sont assortis que d'une recommandation de grade C. Les traitements anti-infectieux ou autres, mis en route au cours d'une exacerbation doivent être réévalués et ajustés dans les jours et semaines suivants, en fonction de l'évolution des symptômes et de l'évolution de l'hématose. Une visite systématique à un ou deux mois, avec contrôle spirométrique et gazométrique doit suivre toute décompensation traitée avec succès [111].

Le groupe GOLD propose les critères de sortie de l'hôpital suivants :

1. nécessité d'au moins 4 heures d'intervalle entre chaque traitement broncho-dilatateur inhalé ;
2. patient capable de traverser la pièce en marchant (si ambulatoire avant) ;
3. patient capable de manger et dormir sans être interrompu par des épisodes de dyspnée ;
4. patient cliniquement stable depuis 12 à 24 heures ;
5. gaz du sang stable depuis 12 à 24 heures ;
6. bonne compréhension du traitement par le patient ou la personne en charge du patient ;
7. suivi et prise en charge à domicile (oxygénothérapie, infirmière à domicile, ...) organisés ;
8. le patient, sa famille et le médecin estiment que la prise en charge à domicile sera un succès [130].

L'utilisation de protocoles standardisés de sortie de l'hôpital, dans une étude contrôlée randomisée, montre que seulement 20 à 30 % des patients remplissent les critères de sortie retenus mais que ni la mortalité ni le taux de réadmission ne sont modifiés alors que la durée de séjour est diminuée [107, 114].

#### :: Quelles mesures doivent être prises au décours d'une exacerbation ?

L'exacerbation, quelle que soit sa gravité, doit être un moment privilégié pour l'activation ou la réactivation d'une filière de soins pneumologique selon les recommandations de la SPLF (Recommandation de grade C).

- Il faut prendre les mesures visant à prévenir les récurrences, et à améliorer la prise en charge de fond de la BPCO (sevrage tabagique, mise en place d'un traitement de fond broncho-dilatateur, vaccination antigrippale et antipneumococcique, réentraînement à l'effort, oxygénothérapie à domicile, bilan en vue de chirurgie de réduction de volume...).
- Les exacerbations peuvent avoir un impact direct sur le vécu psychologique et la vision de soi du patient. [111].

Le groupe GOLD propose une consultation de contrôle 4 à 6 semaines après la sortie de l'hôpital permettant, outre le suivi habituel de la BPCO (arrêt du tabac, vaccinations, éducation du patient pour reconnaître précocement une exacerbation), d'évaluer les paramètres suivants :

- degré d'autonomie dans l'environnement habituel ;
- VEMS ;
- contrôle des techniques d'inhalation ;
- bonne compréhension du traitement ;
- nécessité d'oxygène à domicile ou nébulisateur pour les patients avec une BPCO sévère ;

- et réévaluation des gaz du sang si le patient avait présenté une hypoxémie lors de l'exacerbation [110].

Le même suivi est recommandé dans les revues de Hurst et Wedzicha et de MacNee [107, 114, 115].

La récurrence à court terme d'une exacerbation doit faire pratiquer un bilan axé sur la recherche d'une pathologie favorisante (infection chronique ORL ou stomatologique, cardiopathie gauche, maladie thromboembolique veineuse, cancer bronchique, apnées du sommeil) et discuter des mesures de traitement approprié ou de prévention secondaire (Recommandation de grade C, recommandations de la SPLF) [111].



## RÉFÉRENCES

1. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1066-78.
2. Bodi M, Rodriguez A, Solé-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J et al. for the Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) study investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence of infectious diseases society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 1709-16.
3. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J and Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 342-7.
4. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J et al. JA. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 923-9.
5. Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 362-8.
6. Rosón B et al. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 502-8
7. Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF and Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol and Infect* 2002 ; 8 : 93-100.
8. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005 ; 33 : 257-63.
9. Marrie TJ, Majumdar SR. Management of community-acquired pneumonia in the emergency room. *Respiratory care clinics of North America* 2005 ; 11 : 15-24.
10. Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Do guidelines guide pneumonia practise? A systematic review of interventions and barriers to best practice in the management of community-acquired pneumonia. *Respiratory care clinics of North America* 2005 V ; 11 : 1-13.
11. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clinical Infectious diseases* 2000 ; 31 : 1066-78.- Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clinics in Chest medicine* 1999 ; 20 : 575-87.
12. Leroy O, Georges H, Beuscart C, Guery B, Coffinier C, Vandenbussche C, et al. Severe community-acquired pneumonia in ICUs: prospective validation of a prognostic score. *Intensive Care Med* 1996;22(12):1307-14.
13. Chidiac C. Pneumonie communautaire, facteurs de risques et signes de gravité. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2001 ; 31 : 240-9.
14. Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, Bartlett CL, McCracken JS, Wadsworth J et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. *Respir Med* 2000 ; 94(5) : 422-7.
15. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39(11) : 1642-50.
16. Fine MJ, Singer DE, Hanusa BA, Lave JR, Kapoor WN. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroupsComparative Hospital Database. *Am J Med* 1993 ; 94 : 153-59.
17. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 243-50.
18. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, and Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Care Med* 2001 ; 163 : 1599-1604.
19. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin N Am* 2004 ; 18 : 743-59.
20. Schaaf BM, Boehmke F, Esnaashari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 476-80.
21. Krueger P, Loeb M, Kelly C, Edward HG. Assessing, treating and preventing community acquired pneumonia in older adults: findings from a community-wide survey of emergency room and family physicians. *BMC Fam Pract* 2005 ; 6 : 32.
22. Loeb M, High K. The effect of malnutrition on risk and outcome of community-acquired pneumonia. *Respiratory Care Clinics of North America* 2005 ; 11 : 99-108.
23. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schafer H, Goke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 370-5.
24. Woodhead M. Community-acquired pneumonia: severity of illness evaluation. *Infect Dis Clin N Am* 2004 ; 18 : 791-807.
25. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003 ; 58(5) : 377-82.
26. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereschsky A, Epton MJ et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996 ; 51 : 1010-16.
27. Aujesky D, Stone RA, Obrosky DS, Yealy DM, Auble TE, Meehan TP et al. Using randomized controlled trial data, the agreement between retrospectively and prospectively collected data comprising the pneumonia severity index was substantial. *J Clin Epidemiol* 2005 ; 58(4) : 357-63.
28. Marrie TJ, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Resolution of symptoms in patients with community-acquired pneumoniae treated on an ambulatory basis. *Journal of infection* 2004 ; 49 : 302-9.
29. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336(4) : 243-50.
30. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996 ; 275(2) : 134-41.
31. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2003 ; 115(5) : 343-51.
32. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, Gorordo I, Gallardo MS, Idoiaga I et al. Management of community-acquired pneumonia and secular trends at different hospitals. *Respir Med* 2005 ; 99(3) : 268-78.
33. Goss CH, Rubenfeld GD, Park DR, Sherbin VL, Goodman MS, Root RK. Cost and incidence of social comorbidities in low-risk patients with community-acquired pneumonia admitted to a public hospital. *Chest* 2003 ; 124(6) : 2148-55.
34. Arnold FW, Ramirez JA, McDonald LC, Xia EL. Hospitalization for community-acquired pneumonia: the pneumonia severity index vs clinical judgment. *Chest* 2003 ; 124(1) : 121-4.
35. Aliyu ZY, Aliyu MH, McCormick K. Determinants for hospitalization in "low-risk" community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2003 ; 3 : 11.
36. Espana PP, Capelastegui A, Quintana JM, Soto A, Gorordo I, Garcia-Urbaneja M et al. A prediction rule to identify allocation of inpatient care in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003 ; 21(4) : 695-701.
37. Stauble SP, Reichlin S, Dieterle T, Leimenstoll B, Schoenenberger R, Martina B. Community-acquired pneumonia--which patients are hospitalised? *Swiss Med Wkly* 2001 ; 131(13-14) : 188-92.

Texte long – Page 25

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

38. Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33(2) : 158-65.
39. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003 ; 138(2) : 109-18.
40. Nagendra S, Bourbeau P, Brecher S, Dunne M, LaRocco M, Doern G. Sampling variability in the microbiological evaluation of expectorated sputa and endotracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 2344-7.
41. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A metaanalysis. *West J Med* 1996 ; 165 : 197-204.
42. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 165-9.
43. Marrie TJ, Poulin-Costello M, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Etiology of community-acquired pneumonia treated in an ambulatory setting. *Respir Med* 2005 ; 99 : 60-5.
44. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001 ; 119 : 181-4.
45. Roson B, Carratala J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 869-74.
46. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 1807-11.
47. Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001 ; 119 : 243-9.
48. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001 ; 39 : 3495-8.
49. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, Ayelo A, Soldan B, Cebrian L, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 286-92.
50. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 209-14.
51. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 2810-3.
52. Honoré S, Trillard M, Ould-Hocine Z, Lesprit P, Deforges L, Legrand P. Contribution of urinary pneumococcal antigen detection combined with the research of legionella antigen for diagnosis of pneumonia in hospitalized patients. *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 429-33.
53. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 153-4.
54. Den Boer JW, Yzerman EPF. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004 ; 23 : 871-8.
55. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001 ; 110 : 41-4.
56. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 506-26.
57. Jarraud S, Girardo P, Reyrolle M, Forey F, Etienne J. Current biological assessment of Legionellosis. *Med Mal Infect* 2004 ; 34 Suppl 1 : 7-9.
58. Benhamou D, Bru JP, Chidiac C, Etienne J, Léophonte P, Marty N, et al. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) ; Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ; Centre National de Référence sur les Légionelles. Legionnaire's disease: definition, diagnosis and treatment. *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 1-5.
59. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. Utility of blood cultures in the management of adults with community acquired pneumonia discharged from the emergency department. *Emerg Med J* 2003 ; 20 : 521-3.
60. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001 ; 95 : 78-82.
61. Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE Jr, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995 ; 108 : 932-6.
62. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 342-7.
63. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988 ; 93 : 43-8.
64. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003 ; 123 : 1142-50.
65. Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995 ; 21 : 24-31.
66. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 312-8.
67. Rello J, Bodi M, Mariscal D, Navarro M, Diaz E, Gallego M, et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003 ; 123 : 174-80.
68. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 779-85.
69. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994 ; 105 : 1487-95.
70. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Orqvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34 : 873-9.
71. Van der Eerden MM, Vlasopolder F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005 ; 60 : 672-8.
72. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 346-8.
73. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillion RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 : 1038-43.
74. Ewig S, Bauer T, Hasper E, Marklein G, Kubini R, Luderitz B. Value of routine microbial investigation in community-acquired pneumonia treated in a tertiary care centre. *Respiration* 1996 ; 63 : 164-9.

Texte long – Page 26

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

75. AFSSAPS. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infection: official French guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2003 ; 9 : 1162-78.
76. SPILF. Actualisation du consensus SPILF concernant les infections des voies aériennes inférieures. *Méd Mal Infect.* 2001 ; 31 : 257-368.
77. Neill AM, Martin IR, Weir R, Anderson R, Chereshsky A, Epton MJ et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996 ; 51 : 1010-16.
78. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *Thorax.* 2000 ; 55 : 219-23.
79. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1730-54.
80. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 986-91.
81. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993 ; 49 : 346-50.
82. British Thoracic Society. Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001 ; 56 : 1-64.
83. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Orqvist A et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 1138-80.
84. Dalhoff K. Worldwide guidelines for respiratory tract infections: community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; 18 Suppl 1 : S39-S44.
85. AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections respiratoires basses de l'adulte. Recommandations-actualisation. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 462-9.
86. Ramsdell J, Narsavage GL, Fink JB. Management of community-acquired pneumonia in the home: an American College of Chest Physicians clinical position statement. *Chest* 2005 ; 127 : 1752-63.
87. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Jr., Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1405-33.
88. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 383-421.
89. Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004 ; 59 : 364-6.
90. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 294-9.
91. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1256-76.
92. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease--2003. *Can Respir J* 2003 ; 10 Suppl A : 11A-65A.
93. British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee. *Thorax* 1997 ; 52 Suppl 5 : S1-28.
94. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 932-46.
95. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004 ; 59 Suppl 1 : 1-232.
96. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998 ; 279(18) : 1452-7.
97. Roson B, Carratala J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33(2) : 158-65.
98. Marrie TJ, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z. Resolution of symptoms in patients with community-acquired pneumonia treated on an ambulatory basis. *J Infect* 2004 ; 49(4) : 302-9.
99. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant : 2005.
100. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984 Jan ; 39(1) : 28-33.
101. *ATS Am Rev Respir Dis* 1993,148,1418-26,
102. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1102-8.
103. *Fein Clin Chest Med* 1987,8,529-41
104. *Mayaud Rev Pneumol Clin* 1999,55,373-91
105. Syrjala H, Broas M, Suramo I, Ojala S. High resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 358-63.
106. Actualisation 2003 des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO : organisation et argumentaire. *Rev Mal Respir* 2003 Jun ; 20(3 Pt 2) : S7-9.
107. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004 ; 80(947) : 497-505.
108. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003 ; 41 : 46s-53s.
109. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000 ; 117(5 Suppl 2) : 398S-401S.
110. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163(5) : 1256-76.
111. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Actualisation 2003. Argumentaire. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20(3 Pt 2) : S56-S64.
112. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999 ; 106(4) : 410-6.
113. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164(3) : 358-64.
114. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003 ; 133(17-18) : 247-57.
115. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003 ; 48(12) : 1204-13.

#### Texte long – Page 27

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

116. Pauwels RA. Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1(2) : 73-6.
117. Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Le Moulec Y, Momas I. Effects of air pollution on adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health* 2002 ; 57(6) : 554-60.
118. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arca M et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001 ; 17(6) : 1143-50.
119. Hallin R, Koivisto-Hursti UK, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2006 100(3):561-7.
120. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164(9) : 1618-23.
121. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005 ; 26(5) : 846-52.
122. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162(1) : 167-73.
123. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002 ; 57(9) : 759-64.
124. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 ; 57(10) : 847-52.
125. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169(12) : 1298-303.
126. Puhan MA, Scharplatz M, Troosters T, Steurer J. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality -- a systematic review. *Respir Res* 2005 ; 6(1) : 54.
127. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002 ; 36 : 9s-19s.
128. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163(5) : 1256-76.
129. Nevins ML, Epstein SK. Predictors of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001 ; 119(6) : 1840-9.
130. Pauwels RA. Similarities and differences in asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004 ; 1(2) : 73-6.
131. Ram FS, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ* 2004 ; 329(7461) : 315.

# QUESTION 3

## COMMENT CHOISIR LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE D'UNE PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE (PAC) ?

### **QUELS SONT LES CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES, MICROBIOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES (PK-PD), EXPERIMENTAUX ET CLINIQUES PERMETTANT D'OPTIMISER LES CHOIX, LES MODALITES D'ADMINISTRATION, LES DUREES DE TRAITEMENT ?**

#### INTRODUCTION

En France, on estime à 400 à 600 000 le nombre de PAC par an, conduisant à 800 000 consultations par an en médecine générale ; la gravité est liée à l'hôte (terrain) ou au germe. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique, dont le traitement est le plus souvent probabiliste. En effet, le diagnostic étiologique précis est porté dans environ 1 cas sur 2 en milieu hospitalier. Le pneumocoque demeure le germe à prendre prioritairement en compte dans le choix thérapeutique, du fait de sa fréquence et de la gravité potentielle de l'infection dont il est responsable. La place des virus dans le cadre des pneumonies est probablement sous-estimée. Les techniques diagnostiques (antigènes viraux et PCR) et les traitements antiviraux sont en cours de développement.

#### EPIDEMIOLOGIE MICROBIENNE

En France, la fréquence des différentes étiologies de PAC microbiologiquement documentées dans la population générale est donnée dans le **tableau VI** : *S. pneumoniae* est le 1<sup>er</sup> agent pathogène, isolé dans 30 à 60 % des cas documentés [1] (Recommandation de grade C).

Chez le sujet âgé, il occupe également une place déterminante. Néanmoins, plusieurs études dont une large revue faite aux Etat-Unis en 2002 à partir de 600 000 PAC chez des sujets de plus de 65 ans hospitalisés, montrent une incidence importante des bacilles à Gram négatif et des staphylocoques dorés au sein de cette population [2] (Recommandation de grade C). L'infection à BGN est corrélée à l'inhalation, l'hospitalisation récente, le traitement antibiotique préalable (30 jours) et la présence d'une comorbidité broncho-pulmonaire [3] (grade C). L'infection à pyocyanique est associée à l'hospitalisation préalable et à la présence d'une comorbidité broncho-pulmonaire [4] (Recommandation de grade C). Il est particulièrement utile d'attirer l'attention sur les PAC épidémiques d'origine virale (virus influenza ou VRS) chez les personnes âgées en institution [5] (Recommandation de grade C).

**Tableau VI : Épidémiologie des pneumonies communautaires : données issues des différentes recommandations**

	<b>SPILF 1991 révisé 2000</b>	<b>AFSSAPS 2005</b>	<b>IDSA 2003</b>	<b>ATS 2001</b>
<b>Diagnostic microbiologique réalisé dans</b>	50 à 75 %	40 à 84 %	40 à 60 %	30 à 80 %
<b><i>S. pneumoniae</i> 1<sup>re</sup> cause de PAC</b>	+	+	+	+
<b><i>S. pneumoniae</i></b>		30 à 47 %	2/3 des bactériémies	20 % PAC ville jusqu'à 60 % à l'hôpital
<b><i>H. Influenzae</i></b>		5,5 à 22 %		3 à 10 %
<b><i>M. pneumoniae</i></b>		7,4 à 12 % jusqu'à 23 %	10 %	10 %
<b><i>C. pneumoniae</i></b>		5 à 10 %	12 %	10 %
<b><i>Legionella</i></b>		5 à 15 %		10 % > 10 % en réa
<b>Virus</b>	20 à 25 %	10 à 30 %	10 %	Jusqu'à 36 % en ville
<b><i>Staphylococcus</i>, entérobactéries</b>		< 5 %	0 à 33 % (patients institutionnalisés)	5 à 10 % (+ facteurs de risques) 22 % en réa
<b>Plus de 2 étiologies</b>			2,5 %	quelques %

## SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est évolutive.

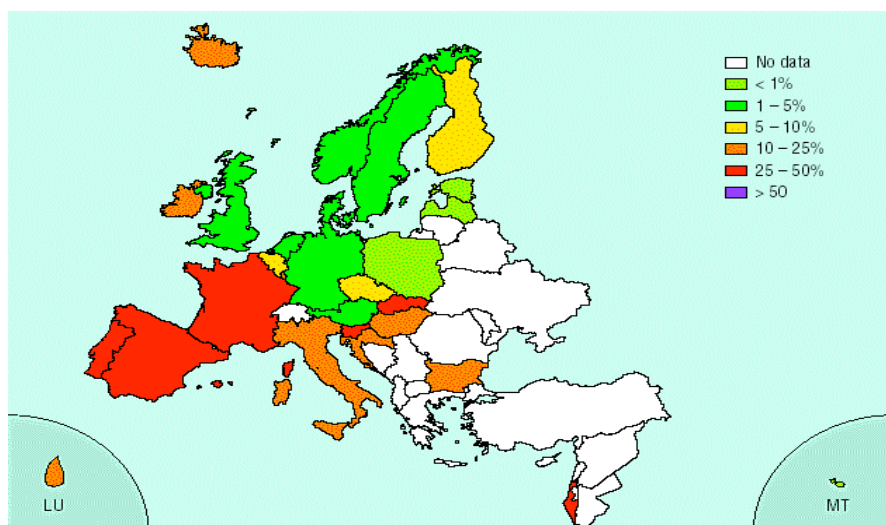
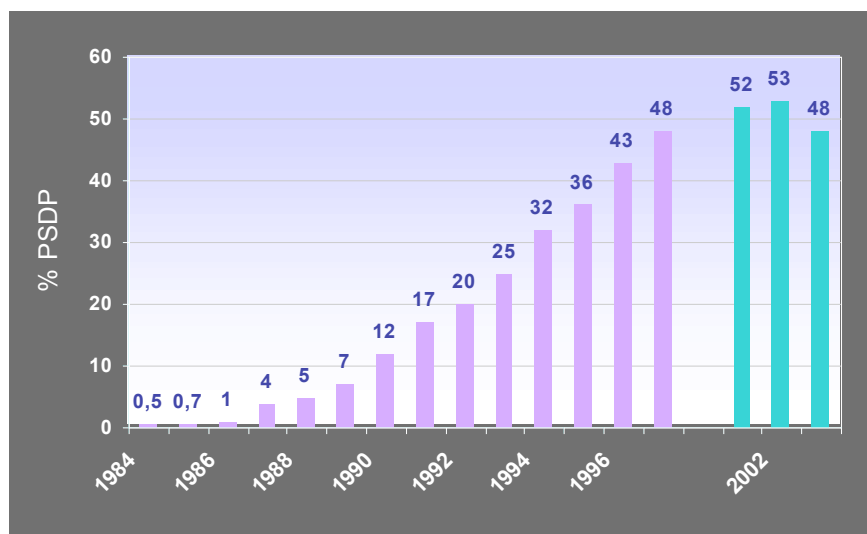
### PNEUMOCOQUE

En France en 2004, environ 48 % des pneumocoques étaient de sensibilité diminuée (PSDP) ou résistant à la pénicilline (**Figure 1**) [6] (Recommandation de grade B). La résistance à l'amoxicilline (CMI >2 mg/l) ne concerne que 0,3 % des souches isolées d'hémocultures. Il n'existe pas de souches cliniques responsables de pneumonie résistantes au céfotaxime (CTX) et à la ceftriaxone (CRO).

La prévalence de la résistance des pneumocoques aux macrolides est de l'ordre de 50 %, essentiellement par modification de la cible par méthylation (phénotype MLS-B, CMI > 64). Il existe environ 1,8 % de souches de pneumocoque résistant à la téli-thromycine. Le pneumocoque reste régulièrement sensible à la pristinamycine.

Les fluoroquinolones anti-pneumococcique [FQAP] (lévofloxacine et moxifloxacine) ont une très bonne activité *in vitro* avec plus de 99 % de souches catégorisées sensibles. Cependant, parmi ces souches, certaines ont acquis un mécanisme de résistance de bas niveau (2,8 %), favorisant la sélection de mutants de haut niveau, justifiant alors la nécessité de les détecter en routine [6] (Recommandation de grade B).

Figure 1 : Fréquence en France des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (source : CNRP, 2004) et prévalence de ces souches en Europe (source : rapport annuel de l'EARSS)



### HAEMOPHILUS INFLUENZAE

La résistance d'*H. influenzae* aux  $\beta$ -lactamines se fait par la sécrétion de bêtalactamases dans 26 % des cas et par la présence de PLP3 modifiée dans 22 % des cas. L'amoxicilline – acide clavulanique est actif sur 98 % des souches.

*H. influenzae* est modérément sensible aux macrolides, l'azithromycine et la clarithromycine étant les molécules les plus actives, ainsi que la télithromycine. Les macrolides en C16 (josamycine et spiramycine) sont inactifs. *H. influenzae* est sensible à la pristinamycine.

Les fluoroquinolones sont actives sur la quasi-totalité des souches d'*H. influenzae*.

## LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Les légionelles sont constamment sensibles aux fluoroquinolones, aux macrolides, à la tétracycline et à la rifampicine [9]. L'effet bactéricide *in vitro* des fluoroquinolones est plus important que celui des macrolides.

Il n'existe pas à ce jour de résistance de *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* vis-à-vis des macrolides et des fluoroquinolones.

## CRITERES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES (PK/PD)

L'optimisation du traitement des infections respiratoires basses doit tenir compte des données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des antibiotiques.

- L'activité des  $\beta$ -lactamines est liée au temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI ( $T > CMI$ ). Un  $T > CMI$  de l'ordre de 30-40 % de l'intervalle de dose est suffisant chez l'immunocompétent pour obtenir une guérison. Ceci est obtenu avec l'amoxicilline et la ceftriaxone pour *S. pneumoniae* sensible ou résistant à la pénicilline et avec l'amoxicilline/clavulanate et la ceftriaxone pour *H. influenzae*. Le céfotaxime doit être perfusé en 30 à 60 minutes pour atteindre l'objectif pharmacocinétique attendu, en raison de sa courte demi-vie d'élimination (40 minutes).

**Les céphalosporines de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> génération par voie orale ne doivent pas être incluses dans l'arsenal thérapeutique anti-pneumococcique dans les pneumonies, en raison de leurs caractères pharmacocinétiques n'offrant pas une concentration suffisante pour les CMI des souches de PSDP [7, 8].**

- Pour les macrolides, l'activité est liée au  $T > CMI$  sauf pour l'azithromycine et la tétracycline pour lesquelles elle est liée au rapport aire-sous-courbe/CMI (ASC/CMI). Des valeurs suffisantes de PK/PD ne sont obtenues avec les macrolides que pour les souches sensibles de *S. pneumoniae* ; pour la tétracycline, un rapport ASC/CMI  $> 25$  nécessaire pour l'éradication bactérienne, est obtenu chez la quasi-totalité des patients pour *S. pneumoniae* et chez  $> 90$  % des patients pour *H. influenzae*.
- Pour les fluoroquinolones, les rapports pic/CMI et ASC/CMI sont théoriquement prédictifs de l'activité clinique et bactériologique. Certains facteurs de variabilité interindividuelle sont associés à un risque d'échec lié au sous-dosage, en raison [10] :
  - d'une clairance rénale augmentée chez le sujet jeune ;
  - ou d'un volume de distribution majoré chez les patients de réanimation, brûlés, présentant un 3<sup>e</sup> secteur ou chez les patients atteints de mucoviscidose.

La présence d'une mutation dans *parC* augmente le risque d'acquisition de mutations supplémentaires et d'échec clinique [11]. Pour les souches ayant acquis cette mutation, les CMI extrêmes sont de 1-2 mg/l pour la lévofloxacine et de 0,12-0,25 mg/l pour la moxifloxacine [6, 12]. Il est donc essentiel de dépister ces souches de pneumocoques de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones par la mesure de la sensibilité à la norfloxacine. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (chargé à 5  $\mu$ g) est inférieur à 10 mm et/ou si la CMI est  $> 16$  mg/L, il existe un risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique [13].

En pratique clinique, une exposition à une quinolone dans les 3 mois précédents doit faire suspecter l'existence d'une telle résistance. **Aussi, il convient d'éviter un traitement par une des FQAP actuellement disponibles devant une infection respiratoire à pneumocoque, en cas de traitement récent par une quinolone dans les 3 mois, quelle qu'en soit son indication.** En effet, si la démonstration est faite que les anciennes fluoroquinolones sélectionnent des pneumocoques avec une résistance de bas niveau de type *parC*, il est à redouter que, chez des patients colonisés en permanence et/ou de façon itérative, des traitements successifs par FQAP s'accompagnent, dans un futur plus ou moins proche, de circulation de pneumocoques résistants.

## ESSAIS THERAPEUTIQUES COMPARATIFS

Au cours des 5 dernières années, aucun des 15 essais thérapeutiques prospectifs multicentriques, randomisés et contrôlés de non infériorité n'a permis de montrer de différence entre les molécules testées, par rapport au critère principal de l'évaluation portant sur l'efficacité clinique [14-28] (Recommandation de grade A).

- L'amoxicilline demeure donc la molécule de référence pour les PAC présumées à pneumocoque.
- La tétracycline et la pristinamycine peuvent être utilisées chez les patients avec PAC de gravité légère à modérée.



- La lévofloxacine et la moxifloxacine peuvent être utilisées chez les patients avec une comorbidité [26] (Recommandation de grade B). La lévofloxacine a démontré son efficacité dans un essai, en comparaison à l'association céfotaxime 1g x 3/j + ofloxacine 200 mgx2/j chez des patients de réanimation (environ 50 % de sujets ventilés mais exclusion des chocs septiques) [26]. La lévofloxacine a une efficacité clinique documentée au cours de la légionellose [30] (Recommandation de grade C). L'essai de Welte a comparé la moxifloxacine seule à l'association de ceftriaxone 2 g/j + érythromycine 1gx3 ou 4/j dans un collectif de patients moins sévères (Fine III 28 % et Fine IV 16 %) et sans documentation microbiologique, ce qui en rend l'interprétation délicate [29]. Les résultats cliniques précoces et à distance étaient identiques dans les 2 bras (Recommandation de grade B).

## **PARTICULARITE DES PAC SEVERES**

L'absence de définition consensuelle de la sévérité d'une PAC ne permet pas de démontrer la supériorité d'un régime antibiotique par rapport à un autre (absence d'homogénéité des séries de patients et méthodologies inappropriées). La moitié des étiologies des PAC ne sont pas identifiées. Ainsi, le traitement est souvent probabiliste et il est alors difficile de conclure quant à l'éradication du germe responsable.

La mortalité attribuable aux PAC sévères est multifactorielle, et souvent sans lien avec le traitement (mortalité précoce, mortalité tardive) [29, 31-33] (Recommandation de grade C). Seule la mortalité intermédiaire peut être en relation avec des traitements inappropriés.

Le délai de stabilisation puis de normalisation des anomalies cliniques est plus long dans les PAC sévères (médianes de 5 à 13 j) [34] (Recommandation de grade C). Celui-ci est superposable à la durée du traitement antibiotique. D'après Menendez *et al.*, les causes infectieuses ne rendent compte que de 40 % des échecs [35].

## **PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES**

### **1- PAC NON SEVERE AMBULATOIRE**

Pour la prise en charge ambulatoire, aucun examen à visée microbiologique n'est actuellement recommandé. Le traitement est donc probabiliste. Les comorbidités à prendre en compte pour le choix du traitement sont détaillées dans la question 1.

#### **1-1 PAC présumées virales**

En période de circulation de *virus influenza* ou VRS, un groupe de travail de la SPILF préconise, en ce qui concerne la grippe, le traitement par inhibiteur de neuraminidase, chez l'adulte et l'enfant dès l'âge de 1 an et suspect de grippe. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans les 48 heures suivant l'apparition de la symptomatologie, si la personne est suspecte de grippe compliquée quel que soit son statut vaccinal [36]. Les personnes à risque de grippe compliquée sont :

- personnes âgées de plus de 65 ans ;
- affections broncho-pulmonaires chroniques ;
- cardiopathies congénitales mal tolérées ;
- insuffisance cardiaque et cardiopathies graves ;
- néphropathies chroniques graves ;
- drépanocytose ;
- diabètes ;
- déficit immunitaire cellulaire ;
- enfants et adolescents dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.

## 1-2 PAC présumées bactériennes

**Pour les sujets sans comorbidité** : amoxicilline 1 g x 3/j PO **ou** pristinamycine 1 g x 3/j PO **ou** télichromycine 800 mg/j PO.

Le pneumocoque est l'objectif prioritaire. L'amoxicilline est le premier choix en raison d'un meilleur rapport coût/efficacité et de sa bonne tolérance. En cas de doute avec un germe atypique (*M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*) chez le sujet jeune, le choix peut se porter sur la pristinamycine ou la télichromycine. Il n'y a pas de justification chez le sujet sain à une bithérapie d'emblée prescrite au motif d'élargir le spectre d'activité du traitement. Compte tenu des bactéries en cause, il n'y a pas de justification à l'utilisation d'association amoxicilline - acide clavulanique

**Pour les sujets avec comorbidités** : amoxicilline - acide clavulanique 1 g x 3/j PO ; ceci permet d'élargir le spectre, notamment à *H. influenzae*.

**Pour les sujets âgés en institution** : amoxicilline - acide clavulanique 1 g x 3/j PO **ou** ceftriaxone 1 g/j IM/I.V./sous-cutané **ou** FQAP (lévofloxacine 500 mg/j PO **ou** moxifloxacine 400 mg/j PO).

Le pneumocoque reste la cible principale. Néanmoins, les données épidémiologiques récentes recueillies aux Etats-Unis conduisent à prendre en compte le risque d'infection à bacille à Gram négatif, pour lequel l'efficacité de l'amoxicilline - acide clavulanique est devenue limitée [2, 3]. Pour les patients vivant en institution, la prescription large et/ou fréquente de FQ fait courir le risque de sélection et de diffusion de mutants résistants et d'échecs cliniques. La posologie de lévofloxacine doit être adaptée à la clairance de la créatinine, notamment chez le sujet âgé alors que celle de la moxifloxacine n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale jusqu'à une clairance de 30 ml/mn.

Une réévaluation clinique du traitement de première ligne doit être effectuée au 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> jour. En cas de non défervescence thermique, sans aggravation clinique après un traitement par  $\beta$ -lactamine initial bien conduit, il faut entreprendre des explorations (voir question 2) et effectuer une substitution par :

- *s'il n'existe pas de comorbidités* : télichromycine **ou** pristinamycine **ou** macrolide (sauf l'érythromycine en raison de sa mauvaise tolérance digestive et l'azithromycine qui n'a pas l'AMM dans cette indication) ;
- *en cas de comorbidités* : FQAP (lévofloxacine **ou** moxifloxacine).

Ces antibiotiques permettent de traiter les infections à germes atypiques et à *Legionella*. Les FQAP élargissent le spectre d'activité aux bacilles à Gram négatif.

En cas de contre-indications aux  $\beta$ -lactamines, la télichromycine **ou** la pristinamycine **ou** les FQAP (lévofloxacine **ou** moxifloxacine) peuvent être prescrites.

Tableau VII : Antibiothérapie probabiliste des PAC en ambulatoire

	1 <sup>er</sup> choix	Échec amoxicilline à 48 h
<b>Sujets sans comorbidité</b>	amoxicilline 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> tétracycline 800 mg/j PO	macrolide <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> tétracycline 800 mg/j PO
<b>Sujets avec comorbidité</b>	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO	FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO <b>Ou</b> moxifloxacine 400 mg/j PO
<b>Sujets âgés institution</b>	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IM/I.V./SC <b>Ou</b> FQAP = lévofloxacine 500 mg/j PO moxifloxacine 400 mg/j PO	FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO <b>Ou</b> moxifloxacine 400 mg/j PO

## 2- PAC NON SEVERE A L'HOPITAL (SAU ET SERVICE DE MEDECINE)

La réalisation d'un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est recommandée. Les indications de la recherche d'antigènes urinaires du pneumocoque et de légionelle sont précisées dans la question 2.

- **Présence de cocci Gram+ en diplocoques à l'examen direct de l'ECBC et/ou (si effectué) antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie Légionelle négative : amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.**

Ce tableau est fortement évocateur d'une PAC à pneumocoque. Le traitement par amoxicilline est le traitement de référence. L'obtention d'hémocultures positives à pneumocoque confirme formellement le diagnostic.

- **ECBC non fait, douteux ou absence de cocci Gram+ en diplocoques à l'examen direct et/ou (si effectué) antigénurie du pneumocoque négative et antigénurie Légionelle négative :**
  - *Pour les sujets sans comorbidité* : amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V. ou pristinamycine 1 g x 3/j PO ou tétracycline 800 mg/j PO.
  - *Pour les sujets âgés ou les sujets avec comorbidités* : amoxicilline - acide clavulanique 1 g x 3/j PO/IV **ou** céfotaxime 1 g x 3/j perfusion I.V. **ou** ceftriaxone 1 g/j I.V. **ou** FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO **ou** moxifloxacine 400 mg/j PO)

En l'absence de documentation microbiologique et en cas de non défervescence thermique, sans aggravation clinique après un traitement par  $\beta$ -lactamine initiale bien conduit, on peut proposer d'associer un macrolide ou d'effectuer une substitution par pristinamycine **ou** tétracycline.

En cas de contre-indications aux  $\beta$ -lactamines, une FQAP (lévofloxacine **ou** moxifloxacine) **ou** la pristinamycine **ou** la tétracycline, peuvent être prescrites.

Tableau VIII : Antibiothérapie probabiliste des PAC non sévères hospitalisées (SAU, service de médecine)

	Arguments en faveur du pneumocoque	Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 <sup>er</sup> choix	Si échec $\beta$ -lactamine à 48 h
<b>Sujets jeunes</b> <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perf I.V. <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> télithromycine 800 mg/j PO	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par télithromycine ou pristinamycine
<b>Sujets âgés</b> <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO/perf I.V. <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf I.V. <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j I.V. <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par télithromycine ou pristinamycine
<b>Sujets</b> <i>avec comorbidité (s)</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j perf I.V. <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf I.V. <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j I.V. <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine

### 3- PAC SEVERE A L'HOPITAL (UNITE DE SOINS INTENSIFS OU REANIMATION)

**Le traitement antibiotique doit débuter avant H+4 de l'admission à l'hôpital.** Les investigations à visée étiologique (hémocultures, prélèvements respiratoires, antigénurie du pneumocoque et de la légionelle) sont indispensables pour mieux cibler le traitement. Elles ne doivent pas retarder la mise en route de l'antibiothérapie.

Le traitement antibiotique est presque toujours probabiliste, car le tableau clinico-radiologique est encore moins prédictif du diagnostic étiologique que pour les PAC non sévères. Le traitement doit donc être fondé sur les probabilités étiologiques découlant de l'épidémiologie des PAC sévères ainsi que des facteurs de risque propres au malade. Un traitement inapproprié peut compromettre le pronostic [37]. Il faut donc recourir de façon probabiliste à un traitement à large spectre administrable par voie I.V., actif sur les pyogènes, la légionelle et les germes atypiques. La monothérapie n'est donc envisageable qu'en cas de certitude diagnostique. Après documentation d'une étiologie bactérienne, il convient de réduire le spectre de l'antibiothérapie de façon ciblée sur le germe identifié (désescalade thérapeutique)

- **Pour les sujets jeunes sans comorbidité :**  
céfotaxime 1-2 g x 3/j perfusion I.V. **ou** ceftriaxone 1-2 g /j I.V.  
**plus** macrolides IV (érythromycine, spiramycine ou clarithromycine) **ou** FQAP I.V
- **Pour les sujets âgés ou avec comorbidités :**  
céfotaxime 1-2 g x3/j perfusion I.V. **ou** ceftriaxone 1-2 g/j I.V  
**plus** FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j) IV

Plus rarement (sujets âgé avec comorbidités et ayant reçu des  $\beta$ -lactamines dans les 30 jours), il peut être nécessaire de prendre en compte le pyocyanique dans le traitement probabiliste initial : pipéracilline-tazobactam 4 g x 3/j I.V. **ou** imipénème 1 g x 3/j I.V., en association avec un aminoside et un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolides ou fluoroquinolones).

**Tableau IX : Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères  
(Unités de soins intensifs ou réanimation)**

	<b>1<sup>er</sup> choix</b>
<b>Sujets jeunes sans comorbidité</b>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) <b>Plus</b> (macrolides IV <b>ou</b> FQAP I.V. : lévofloxacine 500 mg 2/J I.V.)
<b>Sujets âgés sans comorbidité</b>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) <b>plus</b> (FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)
<b>Sujets avec comorbidité (s)</b>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) <b>plus</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j I.V.)  <b>si suspicion de pyocyanique :</b> (pipéracilline-tazobactam 4 g x 3/j I.V. ou céfépime 2 g x 2/j I.V. ou impénème 1 g x 3/j I.V.)  <b>en association avec</b> un aminoside <b>et</b> un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolide ou fluoroquinolone)

#### **PROCEDURE DE DESESCALADE DES L'OBTENTION D'UNE DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE:**

- Pour une PAC à pneumocoque : amoxicilline 1 g x 3-6/j I.V. ;
- Pour une PAC à légionelle : bithérapie associant FQAP + macrolide, ou macrolide + rifampicine, ou FQAP + rifampicine. Il n'est pas recommandé de poursuivre la rifampicine au-delà de 5 jours ;
- A 48-72 heures, en présence de 2 résultats négatifs d'antigénurie de légionelle, il est licite de maintenir la C3G seule, sauf si le tableau est très évocateur de légionellose ;
- En l'absence de documentation microbiologique, il est préférable de poursuivre l'association initiale.

Les doses des antibiotiques doivent être adaptées aux conditions pharmacocinétiques du patient en réanimation.

#### **DUREE DES TRAITEMENTS**

La durée classique de traitement est de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne). Certaines études ont montré que la durée du traitement antibiotique au cours des pneumopathies pouvait être diminuée. Il ne semble pas exister chez l'adulte de données validées concernant une diminution de durée pour les molécules "classiques" comme l'amoxicilline ou les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.

- Pour la tétracycline, plusieurs études ont montré une efficacité clinique en 5 jours de traitement [19, 38-40] (Recommandation de grade B).
- Pour les nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine), les durées de traitement ont été diminuées jusqu'à 7 jours, tout en gardant une efficacité clinique et bactériologique [18] (Recommandation de grade B).

Il peut exister plusieurs avantages à un traitement court : meilleure observance du patient, réduction de l'émergence de bactéries résistantes et diminution du coût du traitement. Cependant, le mode de conditionnement et de délivrance ne permet pas toujours d'adapter la quantité délivrée à celle prescrite.

#### **VACCIN ANTI-PNEUMOCOCCIQUE**

La vaccination antipneumococcique ne remet pas en cause actuellement la conduite à tenir devant une pneumonie. Les indications de cette vaccination sont celles recommandées dans le calendrier vaccinal (vaccination tous les 5 ans des sujets à risque définis par : sujets âgés de plus de 65 ans, particulièrement vivant en institution, splénectomie, drépanocytose homozygote, syndrome néphrotique, insuffisants respiratoires, alcooliques + hépatopathie chronique, insuffisants cardiaques, infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque).

## CONCLUSIONS

A la lumière de tous ces éléments, nous pouvons retenir que :

- L'amoxicilline reste utilisable et parfaitement efficace au cours des pneumonies à *S. pneumoniae*, même de sensibilité diminuée à la pénicilline ;
- Il n'y a pas d'indication à utiliser les macrolides pour une PAC à pneumocoque, en raison de la forte prévalence de souches résistantes ;
- La télithromycine possède un profil favorable avec peu de résistance vis-à-vis du pneumocoque, et un risque d'émergence peu élevé de bactéries résistantes ;
- La moxifloxacine et lévofloxacine possèdent des caractéristiques intéressantes *in vitro*, avec un spectre étendu et peu de résistances du pneumocoque. La moxifloxacine possède des CMI plus basses vis-à-vis du pneumocoque, sans impact clinique documenté ;
- L'utilisation massive des nouvelles fluoroquinolones anti-pneumococciques peut exposer à l'émergence de résistances acquises par paliers successifs au sein des souches de pneumocoque. L'usage de cette classe doit donc rester prudente ;
- Les nouvelles molécules comme les kétolides ou les nouvelles fluoroquinolones permettent de diminuer la durée du traitement ;
- L'utilisation large et systématique des nouvelles molécules alors que les anciennes molécules sont encore efficaces n'est pas recommandée. Le développement et la mise à disposition de nouveaux antibiotiques sont devenues rares. Ceci doit nous rendre attentif à la gestion du capital des antibiotiques à notre disposition.

**Cette situation renforce l'intérêt des vaccins à visée respiratoire, grippe et pneumocoque, pour les personnes fragiles ou vivant en institution. L'incitation à la vaccination antigrippale doit être maximale pour l'ensemble du personnel de soins.**

## REFERENCES

- 1- Niederman MS, Mandell LA, and working group. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; Vol 163 : 1730-54.
- 2- Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Watson RS, And Linde-Zwirble WT. Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the Elderly Ageand Sex-related Patterns of Care and Outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; Vol 165 : 66-772.
- 3- Arrancibia F, Bauer TT, Ewig S et al. Community-Acquired Pneumonia Due to Gram-Negative Bacteria and *P. aeruginosa*. *Archives of Internal Medicine* 2002 ; 162 : 1849-58.
- 4- Bodi M, Rodriguez A, Solé-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J, Doblas A, Badia JR, Garcia F, Mendia A, Jordia R, Bobillo F, Vallés J, Broch MJ, Carrasco N, Herranz MA and Rello J for the Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) study investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence of infectious diseases society of America guidelines on survival. *Clinical Infectious diseases* 2005 ; 41 : 1709-16.
- 5- Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M and Martinz JA. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 923-9.
- 6- Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2004. *Epidémiologie* 2003. [http://www.invs.sante.fr/surveillance\\_rubrique\\_Centres\\_nationaux\\_de\\_reference](http://www.invs.sante.fr/surveillance_rubrique_Centres_nationaux_de_reference).
- 7- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Gruneberg RN, and the Alexander project group. The Alexander project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 52 : 229-46.
- 8- Peric M, Browne FA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of nine oral agents against gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of  $\beta$ -lactam and macrolide antimicrobial agents. *Clin Ther* 2003 ; 25 : 169-77.
- 9- Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *JAC* 2003 ; 51 : 1119-29.
- 10- Ambrose PG, Grasele DM, Grasele TH, Passarelli J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Oct ; 45(10) : 2793-7.
- 11- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, Fleming C, and Low DE. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumoniae. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 747-50.
- 12- Fung-Tomc JC, Minassian B, Kolek B et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoroquinolones, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3351-3356.
- 13- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Bull Soc Fr Micr* 2006 ; S1-S49. <http://www.sfm.asso.fr>
- 14- Léophonte P, File T, Feldman C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin. *Respir Med* 2004 ; 98(8) : 708-20.
- 15- Fogarty C, Grossman S, Williams J, Haverstock D, Church D. Efficacy and safety of moxifloxacin versus clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 1999 ; 16 : 748-63.
- 16- Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J, CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001 ; 119(1) : 185-95.
- 17- Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with highdose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002 Dec ; 30(6) : 378-86.
- 18- Mathers Dunbar L, Hassman J, Tellier G. Efficacy and tolerability of once-daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Ther* 2004 ; 26(1) : 48-62.
- 19- Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 54(2) : 515-23.
- 20- Gottfried MH, Dattani D, Riffer E, Devcich KJ, Busman TA, Notario GF, Palmer RN. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002 ; 24(5) : 736-51.
- 21- D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE, Jorgensen D, Breen JD. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired Pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49(10) : 4035-41.
- 22- Drehobl MA, De Salvo MC, Lewis DE, Breen JD. Single-dose azithromycin microspheres versus clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005 ; 128(4) : 2230-7.
- 23- Trémolières F, Mayaud C, Mouton Y, Weber P, Dellatolas F, Caulin E et groupe d'investigateurs. Essai comparatif de l'efficacité et de la tolérance de la pristinamycine versus amoxicilline dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte. *Pathol Biol* 2005 ; 53 : 503-510
- 24- Lode H, File TM Jr, Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M; 185 Gemifloxacin Study Group. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002 ; 24(11) : 1915-36.
- 25- Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Moran GJ, Orross MP, Olson WH, Reichl V, Freitag S, Bahal N, Wiesinger BA, Tennenberg A, Kahn JB. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002 ; 24(8) : 1292-308. Erratum in: *Clin Ther*. 2003 ; 25(3) : 1039.
- 26- Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005 ; 128(1) : 172-83.
- 27- Katz E, Larsen LS, Fogarty CM, Hamed K, Song J, Choudhri S. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med* 2004 ; 27(4) : 395-405.
- 28- Portier H, Brambilla C, Garre M, Paganin F, Poubeau P, Zuck P. Moxifloxacin monotherapy compared to amoxicillin-clavulanate plus roxithromycin for nonsevere community-acquired pneumonia in adults with risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24(6) : 367-76
- 29- Welte T, Petermann W, Schumann D, Bauer TT, Reimnitz P and the MOXIRAPID study group. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:1697-1705.
- 30- Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004 ; 125 : 2135-9.
- 31- Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, and Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteriemia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 321-7.

- 32- Feikin DR, Schuchat AM, Kolczak N, Barrett L, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, and Jorgensen JH. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000 ; 90 : 223-9.
- 33- Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremie pneumococcal pneumonia. *Ann intern Med* 1964 ; 60 : 759.
- 34- Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452-57.
- 35- Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002;122:612-17.
- 36- Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie 2005. *Médecine Maladie Infectieuse* 2005 ; 35: S237-S244.
- 37- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JI, Barrero-Almodobar A et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51
- 38- Van Rensburg DJ, Fogarty C, Kohno S, Dunbar L, Rangaraju M, Nusrat R. Efficacy of Telithromycin in Community-Acquired Pneumonia Caused by Pneumococci with Reduced Susceptibility to Penicillin and/or Erythromycin. *Chemotherapy* 2005 ; 51 : 186-192.
- 39- Niederman MS, Chang JR, Stewart J, Asche CV, Lavin B, Nusrat R, et al. Hospitalization rates among patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin versus clarithromycin: results from two randomized, double-blind, clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 : 969-80.
- 40- Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003 ; 31 : 308-17.



# QUESTION 4

## QUELLES SONT LES INDICATIONS ET QUELS SONT LES CHOIX POUR L'ANTIBIOTHERAPIE D'UNE EXACERBATION DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO) ?

### CAUSES DES EXACERBATIONS DE BPCO

Les causes des exacerbations de BPCO sont multiples. Parfois intriquées, elles ne sont infectieuses que dans 50 % des cas. La fièvre est inconstante. Les infections (**Tableau X**) sont pour 40 % d'origine virale avec dans plus de 50 % des cas la présence de rhinovirus [1-5]. *Myxovirus influenzae* et *parainfluenzae* sont plus rarement en cause. Le développement de nouvelles techniques virologiques devrait permettre d'augmenter l'identification des étiologies virales [6].

**Tableau X : Agents infectieux incriminés au cours des exacerbations de BPCO [7-10]**

	[7]	[8]	[9]	[10]
Techniques employées	Brosse, LBA, AET, sérologie	ECBC	ECBC ou AET	Sérologie
Nombre de patients	50	91	86	240
Pathogènes isolés				
Agents viraux	ND	ND	ND	
<i>Virus influenza A</i>				9,6 %
<i>Virus influenza B</i>				6,3 %
<i>Virus parainfluenza</i>				26,6 %
Adenovirus				8,3 %
VRS				6,7 %
Au moins un de ces virus				48,8 %
Agents bactériens				
<i>S. pneumoniae</i>	12 %	16 %	20 %	20 %
<i>H. influenza</i>	32 %	35 %	24 %	4,2 %
<i>M. catarrhalis</i>	12 %	14 %	6 %	3,8 %
Au moins une de ces bactéries	-	-	-	24,2 %
<i>S.aureus</i>	0	0	7 %	-
<i>E. coli</i>	0	12 %	3 %	-
<i>P. mirabilis</i>	3 %	7 %	4 %	-
<i>S. marcescens</i>	3 %	2 %	-	-
<i>E. cloacae</i>	6 %	-	6 %	-
<i>Pseudomonas spp</i>	26 %	25 %	24 %	-
<i>S. maltophilia</i>	6 %	-	-	-
Agents bactériens «atypiques»	ND	ND	ND	
<i>L. pneumophila</i>				16,7 %
<i>M. pneumoniae</i>				14,2 %
<i>C. burnetii</i>				0,4 %
Au moins une de ces bactéries				30,0 %

ECBC = examen cyto-bactériologique des expectorations ; AET = aspiration endotrachéale ; LBA = lavage broncho-alvéolaire

Les infections bactériennes sont également fréquentes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*). La responsabilité de *C. pneumoniae* dans la survenue d'une exacerbation est controversée [11, 12]. Une colonisation bactérienne des voies aériennes sous-glottiques est retrouvée chez 25 à 50 % des patients atteints de BPCO en dehors des épisodes d'exacerbation. Cette colonisation est favorisée par la sévérité de l'obstruction bronchique et un tabagisme [13, 14]. La colonisation bactérienne est associée à la présence de marqueurs de l'inflammation d'autant plus marquée que la charge bactérienne est plus intense [15]. Le changement de bactérie colonisant les voies aériennes basses pourrait favoriser la survenue d'une exacerbation [16]. Lors d'une exacerbation, la mise en évidence d'une bactérie dans l'expectoration est d'autant plus probable que l'expectoration est franchement purulente [17, 18]. La pollution atmosphérique (SO<sub>2</sub>, ozone) semble jouer un rôle dans la survenue des exacerbations [19]. Il existe d'autres causes plus rares d'exacerbations de BPCO, comme la prise de médicaments déprimant les centres respiratoires (benzodiazépines par exemple). Une pneumonie, un pneumothorax, une embolie pulmonaire, une défaillance cardiaque gauche, un trouble du rythme cardiaque sont à la

Texte long – Page 42

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

fois facteurs confondants et déclenchants d'exacerbation de BPCO. Dans un nombre non négligeable de cas, le facteur responsable n'est pas mis en évidence.

## STADES DE LA BPCO

Les différents stades de gravité sont explicités dans le **Tableau XI** et sont conditionnés par le degré d'obstruction. Le syndrome obstructif est défini par la baisse du rapport VEMS/CV < 70 %. [20]. Toutefois cette classification n'est pas toujours opérationnelle, notamment lorsque le malade ne connaît pas la valeur de son VEMS de base, cas encore trop fréquent. C'est pour cette raison que les dernières recommandations de l'AFSSAPS intègrent une correspondance approximative facilement utilisable en pratique entre l'intensité habituelle de la dyspnée et le stade de sévérité de l'obstruction basé sur les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) [21] :

- le stade I correspondrait à l'absence de dyspnée ;
- le stade II à la présence habituelle d'une dyspnée d'effort ;
- le stade III à une dyspnée au moindre effort ou à une dyspnée de repos.

**Tableau XI : Classification de la BPCO en stades de gravité basée sur les EFR et équivalence clinique en pratique courante [20]**

STADE	CARACTÉRISTIQUES	ÉQUIVALENCE CLINIQUE <sup>2</sup> évaluée en dehors de toute exacerbation
<b>0 : bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir</b>	VEMS/CV ≥ 70 %	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
<b>Définition de l'obstruction</b>	<b>VEMS/CV &lt; 70 %</b>	
<b>I : BPCO peu sévère</b>	VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
<b>II : BPCO moyennement sévère<sup>1</sup></b>	30 % ≤ VEMS < 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) fréquents Dyspnée d'effort
<b>III : BPCO sévère</b>	VEMS < 30 % de la valeur prédite ou présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) quasi constants Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

<sup>1</sup> Les sous-stades IIA (50 % ≤ VEMS < 80 %) et IIB (30 % ≤ VEMS < 50 %) ne sont pas mentionnés dans ce tableau car il n'ont pas d'impact sur l'indication d'une antibiothérapie.

<sup>2</sup> Cette échelle de dyspnée n'a pas de corrélation complète avec la classification de référence basée sur les EFR.

## RECOMMANDATIONS EXISTANTES

Depuis l'étude d'Anthonisen [22] et la méta-analyse de Saint [23] démontrant un bénéfice au traitement antibiotique dans certains sous-groupes de patients, les antibiotiques sont recommandés par toutes les sociétés savantes pour le traitement des exacerbations de BPCO d'origine bactérienne.

De nombreuses recommandations visant à une amélioration de la prise en charge des exacerbations de BPCO ont été édictées. Ces recommandations proposent de rationaliser l'indication et le choix des antibiotiques afin d'optimiser la prise en charge médicale des patients, de diminuer les surcoûts induits par les prescriptions inutiles et de contrôler l'apparition de souches bactériennes résistantes. Les recommandations en langue française sont celles publiées par la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, 2001) [24], l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2001 puis 2005) [25, 26], la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française, 2003) [27] et la Société canadienne de thoracologie (2003) [28]. Des recommandations en langue anglaise ont été publiées par l'ACCP (American College of Chest Physicians, 2001) [29], le groupement ATS-ERS (American Thoracic Society-European Respiratory Society, 2004) [30], la BTS (British Thoracic Society, NICE guidelines 2004) [31] et le comité GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2005) [32].

Ces recommandations s'accordent sur l'intérêt de prescrire un traitement antibiotique dans les exacerbations supposées d'origine bactérienne, d'autant plus que l'exacerbation est sévère et la fonction respiratoire altérée. Cependant, les critères indiquant l'antibiothérapie peuvent varier d'une recommandation à l'autre, tout comme les molécules préférentiellement utilisées et les durées de traitement.

## ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'ORIGINE BACTERIENNE

Les exacerbations de BPCO ne sont pas toutes d'origine infectieuse. Lors des aggravations des malades avec un syndrome ventilatoire obstructif sévère, une étiologie non infectieuse est en cause dans environ 50 % des cas [33, 34]. Faute d'un index sensible et spécifique, il n'existe à ce jour pas de critère validé permettant d'affirmer l'origine bactérienne d'une exacerbation de BPCO. Pendant 3 décennies et, après Anthonisen [35], la présence de 2 ou 3 des critères qu'il avait définis était considérée comme témoignant de l'origine bactérienne de l'exacerbation ; en fait, il a été montré par la suite que l'association d'une dyspnée et d'une augmentation du volume d'une expectoration non purulente n'était pas prédictive d'une infection bronchique bactérienne [36]. Il est maintenant admis qu'une franche purulence de l'expectoration est un signe plus probant d'infection [37]. Chez les patients pour lesquels une expectoration de bonne qualité a pu être obtenue, l'ECBC a identifié une bactérie potentiellement pathogène dans 84 % des cas si l'expectoration était purulente et dans seulement 38 % des cas si l'expectoration était muqueuse (claire). Chez les 34 patients ayant une expectoration muqueuse, la charge bactérienne était faible et la guérison est survenue sans antibiotiques dans 32 cas. De façon intéressante, 32/34 patients dans ce groupe (86,5 %) avaient au moins 2 critères d'Anthonisen. Le critère expectoration purulente prédit mieux la présence d'un nombre élevé de bactéries (sensibilité 99,4 % ; spécificité 77 %). Cette étude sert de justification aux recommandations de la SPLF [27], de la Société Canadienne de Thoracologie [28] et de l'AFSSAPS 2005 [26] qui préconisent de ne pas prescrire d'antibiotique en l'absence d'une purulence franche de l'expectoration [27]. Il faut cependant noter que ces données n'ont pas été reproduites et sont limitées à un groupe de patients ayant une BPCO modérée (VEMS moyen : 60 % de la théorique).

## INDICATIONS DES ANTIBIOTIQUES

L'indication des antibiotiques repose sur le résultat d'études randomisées antibiotique *versus* placebo. Depuis l'étude d'Anthonisen [22] et la méta-analyse de Saint [23] démontrant un bénéfice au traitement antibiotique dans certains sous-groupes de patients, les antibiotiques sont recommandés par toutes les sociétés savantes pour le traitement des exacerbations de BPCO d'origine bactérienne. Théoriquement, les malades présentant les plus grands risques d'évolution défavorable devraient bénéficier d'une antibiothérapie la plus précoce possible [38].

Dans un travail en double aveugle (ofloxacin 400 mg en prise monoquotidienne *versus* placebo pendant 10 jours), Nouira et al. [39] ont montré un bénéfice significatif de l'antibiotique dans une population de 93 malades requérant une ventilation mécanique. La mortalité intra-hospitalière était réduite de 17,5 % (IC 95 % : 4,3 - 30,7 ; p < 0,001). De plus, la durée de la ventilation mécanique et celle du séjour hospitalier étaient significativement réduites

respectivement de 4,2 jours (2,5 - 5,9 jours) et 9,6 jours (3,4 - 12,8 jours). Cette étude est en faveur de l'indication d'un antibiotique dans les exacerbations de BPCO compliquées d'insuffisance respiratoire aiguë («décompensation»).

Le travail d'Allegra et al. [40] comparant amoxicilline-acide clavulanique et placebo pendant 5 jours est ancien mais a été réanalysé de façon récente [41] en stratifiant *a posteriori* les patients selon leur VEMS de base. Cette analyse montre une amélioration significative du VEMS avec l'antibiotique dans le groupe dont le VEMS de base est le plus bas ( $n = 104$ , VEMS =  $32,7 \pm 6,8$  % de la valeur théorique) alors que dans les 2 groupes à VEMS plus élevé ( $n = 109$ , VEMS =  $54,1 \pm 6$  % ;  $n = 122$ , VEMS =  $71,5 \pm 5,5$  %) aucun bénéfice n'était démontré.

Depuis la méta-analyse de Saint et al. [42], une nouvelle méta-analyse a été publiée par Bach et al [43]. Il est conclu à une supériorité statistiquement significative de l'antibiotique sur le placebo avec un gain sur le débit de pointe de + 10,75 l/mn (IC 95 % : 4,96-16,54 l/mn). Ce gain, de pertinence clinique discutable, est majoré chez les malades les plus gravement atteints.

Dans les différentes études, le critère de jugement principal pouvait varier, avec souvent absence de données permettant des corrélations entre clinique et microbiologie.

D'autres études de la littérature ont comparé les antibiotiques entre eux. Huit études ont été retenues sur des critères de qualité méthodologique [41, 45, 46]. La non-infériorité entre les antibiotiques comparés est toujours démontrée quels que soient le produit utilisé et la durée de traitement, chez des malades pratiquement toujours pris en charge en ambulatoire.

L'interprétation des résultats n'est pas aisée car des informations importantes peuvent ne pas avoir été renseignées : effectif de malades dont l'âge est supérieur à 65 ans [41, 45, 46], comorbidités [44-46, 48-50], traitement coutumier par des corticoïdes systémiques [45-47], nombre d'exacerbations préalables à l'épisode actuel [41, 45], durée de l'exacerbation avant traitement [41, 45, 46, 49]. Les populations recrutées sont hétérogènes en terme de "terrain" et de gravité de la BPCO. Ceci rend compte de la variabilité des pourcentages de succès clinique (de 76 à 96,9 %).

Une seule publication [50] comporte une stratification *a priori* sur l'usage de corticoïdes systémiques et/ou inhalés pour l'exacerbation en cours. La non-infériorité entre les antibiotiques comparés est démontrée qu'il y ait corticothérapie ou non et quel que soit le mode d'administration des corticoïdes. De même, les réponses cliniques restent équivalentes [50], que le VEMS de base soit inférieur ou supérieur à 50 % de la valeur théorique.

La réponse bactériologique est également équivalente, sauf dans l'étude de Wilson et al. [50], où elle est supérieure avec la moxifloxacine, du fait d'une meilleure réponse sur *Haemophilus influenzae* que les comparateurs.

Il n'y a pas toujours de corrélation entre le succès clinique de l'antibiotique et la sensibilité *in vitro* des bactéries isolées dans les crachats. Dans un travail [51], l'amoxicilline a une efficacité clinique non différente de celle de la grépafloraxine (fluoroquinolone antipneumococcique non commercialisée en France) (85 % *versus* 82 %) alors que le pourcentage d'éradication bactérienne est inférieur (83,1 % *versus* 91,5 %). Le bénéfice apparent apporté par la moxifloxacine sur l'intervalle sans récurrence entre deux exacerbations (132,8 jours *versus* 118 jours, soit un gain de 14,8 jours) doit être conforté par d'autres études [50]. Un travail antérieur [52] a cependant amené des résultats analogues avec la gémiplaxine (autre fluoroquinolone antipneumococcique non commercialisée en France).

La tolérance des antibiotiques comparés est la même sauf dans 2 études [47, 48].

## CHOIX DES ANTIBIOTIQUES

Le choix de l'antibiotique proposé dans les recommandations repose sur des avis d'experts fondés sur l'épidémiologie bactérienne, sur des préoccupations d'ordre écologique et, sur la théorie de l'adaptation du spectre de l'antibiotique au phénotype de résistance des bactéries potentiellement présentes quand la BPCO est grave.

Les recommandations de la SPLF 2003 proposent les caractéristiques de l'antibiotique idéal pour le traitement d'une infection bactérienne bronchique [27] : activité significative sur les pathogènes potentiellement en cause, pénétration dans les sécrétions et la muqueuse bronchique, bonne tolérance, coût acceptable, risque écologique mineur (peu inducteur de résistances). Aucun antibiotique actuel ne remplit tous ces critères.

Les fluoroquinolones antipneumococciques, la téli-thromycine ou la pristina-mycine sont d'une efficacité clinique immédiate au moins équivalente à celle des  $\beta$ -lactamines ou des macrolides. Aucune étude ne permet de conclure à une efficacité clinique immédiate supérieure des nouvelles molécules par rapport aux molécules classiques. Les fluoroquinolones antipneumococciques pourraient permettre une amélioration du taux d'éradication bactériologique et un allongement modeste de la durée sans nouvelle exacerbation mais les données actuelles restent insuffisantes.

Les conséquences écologiques (apparition de résistances) de la large prescription de ces molécules à l'échelle d'une population sont encore inconnues. Cependant, des épidémies liées à des souches de pneumocoques résistants aux fluoroquinolones sont survenues dans certains pays (Hong-Kong, Canada) dans des services de pneumologie ou des institutions de personnes âgées [53-57]. À l'échelle individuelle, une exposition récente à une fluoroquinolone (quels qu'en soient l'indication et le type) est un facteur de risque d'acquisition de souches de pneumocoques présentant un premier niveau de résistance aux fluoroquinolones. La présence de ce premier niveau de résistance n'est pas toujours détectable en routine. Aussi, devant une infection respiratoire à pneumocoque, un traitement par fluoroquinolone dans les 3 mois précédents, quelle qu'en soit l'indication, doit faire renoncer à proposer un traitement par une fluoroquinolone antipneumococcique. De plus, la corticothérapie par voie générale chez le sujet âgé peut majorer le risque de tendinopathie induite par les fluoroquinolones, en particulier avec la lévofloxacine [58].

## DUREE DU TRAITEMENT

Les traitements abrégés sont équivalents aux traitements conventionnels même en situation d'exacerbations répétées et/ou de BPCO sévères. Les durées d'antibiothérapie préconisées par les différentes sociétés savantes sont de 5 à 10 jours. Ces durées ont été largement déterminées sur des données empiriques et la tendance actuelle est à un raccourcissement de la durée du traitement antibiotique [59] : en augmentant les posologies pour la lévofloxacine [60-62] ou l'amoxicilline-acide clavulanique [63]) et à posologie inchangée pour certains macrolides ou apparentés : azithromycine [64, 65], clarithromycine à libération prolongée [66, 67] et télichromycine [68, 69].

## PREVENTION. EDUCATION

À distance d'une exacerbation, quelle que soit sa gravité, une consultation médicale représente une opportunité d'informer le malade des moyens de préventions d'exacerbations futures et d'améliorer la prise en charge de fond de la BPCO. Des informations peuvent être fournies sur le mode de vie, (sevrage tabagique, activité physique, nutrition), l'optimisation de la prise en charge thérapeutique (traitements adjuvants à tropisme bronchique, réhabilitation incluant un réentraînement à l'effort, oxygénothérapie au long cours), la prévention des infections (vaccinations antigrippale et antipneumococcique). À l'heure actuelle, la majorité des BPCO ne sont pas dépistées, la pratique systématique des EFR chez les fumeurs devrait permettre d'améliorer la reconnaissance précoce et donc la prévention.

## EVOLUTION DE LA FLORE BACTERIENNE BRONCHIQUE AVEC LE TEMPS

Si les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les exacerbations de BPCO sont *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* et les entérobactéries ou *S. aureus* sont isolées fréquemment, en plus des bactéries précédentes, [70, 71] chez les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- hospitalisation récente ;
- recours à des antibiothérapies préalables ;
- utilisation d'une corticothérapie ;
- exacerbations fréquentes ;
- VEMS < 30 %.

Chez ces patients, un examen cyto bactériologique des crachats, avec culture et antibiogramme, est souvent indiqué si une exacerbation d'origine bactérienne présumée ne répond pas au traitement antibiotique initial [73, 74]. Cet examen n'a d'intérêt que s'il peut être réalisé dans les conditions permettant une interprétation fiable.

## LES ESSAIS DE L'AVENIR

Compte tenu de l'importance en termes de santé publique des BPCO, on a pu proposer de ne plus faire d'essai d'équivalence [75] et de prévoir des essais de supériorité, vis-à-vis d'un comparateur de référence qui reste à définir, stratifiés selon la gravité de la BPCO et les comorbidités incluant dans les critères de jugement le temps libre sans récurrence d'exacerbation et le suivi à moyen terme pendant au moins 6 mois [76], tout en tenant compte des bénéfices en termes économique et de qualité de vie, mais aussi des conséquences écologiques.

## QUELS SONT LES CRITERES D'INDICATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE ?

L'indication de l'antibiothérapie dépend du stade de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation. La BPCO est une maladie dont la prise en charge se fait essentiellement en ville par les médecins généralistes, souvent en lien avec un pneumologue pour les formes les plus sévères. Des critères cliniques facilement utilisables devraient permettre un meilleur suivi des recommandations. Ils sont basés sur une échelle de dyspnée évaluée en dehors d'une exacerbation (**Tableau XII** :

- **absence de dyspnée** : pas d'antibiotique (Recommandation de grade A) ;
- **dyspnée d'effort** : antibiotique seulement si expectoration franchement purulente verdâtre (Recommandation de grade C) ;
- **dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos** : antibiotique systématique (Recommandation de grade A).

**Tableau XII : Indication et choix de l'antibiothérapie pour le traitement des exacerbations de BPCO**

STADE CLINIQUE DE GRAVITE DE LA BPCO évalué en dehors de toute exacerbation	INDICATION	CHOIX
<b>Absence de dyspnée</b>	Pas d'antibiotique	
<b>Dyspnée d'effort</b>	Antibiotique <u>seulement si expectoration franchement purulente verdâtre</u>	amoxicilline 3 g/j céphalosporine de 2 <sup>e</sup> génération orale (céfuroxime-axétil) céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération orale (cefprozime, céfotiam-hexétil) macrolide pristinamycine télichromycine
<b>Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos</b>	Antibiotique systématique	amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline) céphalosporine de 3 <sup>e</sup> génération injectable (céfotaxime I.V. ou ceftriaxone I.V., IM ou SC) fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine)

## QUELLE ANTIBIOTHERAPIE PRESCRIRE EN CAS D'INDICATION ?

Le choix de l'antibiotique est basé sur cette même échelle de dyspnée toujours évaluée en dehors de toute exacerbation (**Tableau III**) (Accord professionnel) :

- **dyspnée d'effort** : amoxicilline 3 g/j, céphalosporine de 2<sup>e</sup> génération orale (céfuroxime-axétil), ou de 3<sup>e</sup> génération orale (cefprozime-proxétil, céfotiam-hexétil), macrolide, pristinamycine, ou télichromycine ;
- **dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos** : amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline), céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération injectable (céfotaxime I.V. ou ceftriaxone I.V., IM ou SC), fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine). Ces fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A). De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en institution (Recommandation de grade A).

## QUELS SONT LES CRITERES EPIDEMIOLOGIQUES, MICROBIOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES (PK-PD) ET CLINIQUES PERMETTANT D'EN OPTIMISER LES CHOIX, LES MODALITES D'ADMINISTRATION ET LA DUREE ?

Les critères épidémiologiques et microbiologiques sont développés dans le texte et résumés sur le **tableau I**. Les résistances bactériennes et les aspects pharmacologiques sont détaillés dans la Question 3. Les céphalosporines orales dont le rapport entre biodisponibilité et activité antibactérienne intrinsèque sur le pneumocoque est défavorable, surtout en cas de sensibilité diminuée à la pénicilline, ne doivent plus être utilisées dans les formes graves d'exacerbation de BPCO (Accord professionnel).

Des EFR doivent être réalisées systématiquement à distance de l'exacerbation pour affiner les critères de prescription pour les épisodes ultérieurs (**Tableau II**). La stratification «dyspnée d'effort» est alors remplacée par le stade II de la classification actuelle des BPCO [77]. La stratification «dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos» est alors remplacée par le stade III. Cette évaluation spirométrique devrait permettre un meilleur dépistage de la BPCO et conduire à un avis pneumologique, afin d'optimiser l'éducation et la prévention.

Plusieurs études récentes montrent l'efficacité de l'antibiothérapie pendant une durée de 5 jours pour différentes familles d'antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, macrolides, kétolide, fluoroquinolones) ; une durée de traitement antibiotique de 5 jours est recommandée dans les formes peu sévères (stade 2) (Accord professionnel). La clarithromycine à libération prolongée, la télichromycine et la moxifloxacine ont dans l'AMM une durée de traitement de 5 jours, la pristinamycine de 4 jours (Recommandation de grade A). La durée de l'antibiothérapie peut être prolongée jusqu'à 7 à 10 jours maximum dans certains cas sévères (Recommandation de grade A).

Par ailleurs, il est probable qu'une antibiothérapie ou une hospitalisation récentes fassent courir au patient un risque d'être porteur de bactéries résistantes. En cas d'échec, il est recommandé de réaliser un ECBC et une radio de thorax. L'ECBC peut permettre d'adapter l'antibiothérapie en cas de modification de la flore bactérienne avec notamment présence de *Pseudomonas*.



## REFERENCES

1. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1) : 167-73.
2. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003 ; 48(12) : 1204-13; discussion 13-5.
3. Greenberg SB. Viral respiratory infections in elderly patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2002; 112 Suppl 6A : 28S-32S.
4. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9) : 1618-23.
5. Seemungal TA, Harper-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16(4) : 677-83.
6. Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Deffernez C, Thomas Y, Rochat T, et al. Lower respiratory viral illnesses: improved diagnosis by molecular methods and clinical impact. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11) : 1197-203.
7. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1498-505.
8. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999 ; 116 : 40-6.
9. Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2003-9.
10. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Hoffman S, Ohana B, et al. Infectious etiologies in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 ; 40 : 95-102.
11. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24(1) : 171-81.
12. Blasi Francesco B, Annamaria Moretti A, Donner C, Roberto C, Allegra L. Colonisation in stable patients with COPD: results of an Italian epidemiological study (PRIME study). *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 15s.
13. Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13(2) : 338-42.
14. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achotegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(2) : 343-8.
15. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000; 109(4) : 288-95.
16. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2002; 347(7) : 465-71.
17. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax* 2001; 56(5) : 366-72.
18. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6) : 1638-45.
19. Desqueyroux H, Pujat JC, Prosper M, Le Moulec Y, Momas I. Effects of air pollution on adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Environ Health* 2002; 57(6) : 554-60.
20. Actualisation 2003 des recommandations de la SPLF sur la prise en charge de la BPCO : organisation et argumentaire. *Rev Mal Respir* 2003; 20(3 Pt 2) : S7-9.
21. AFSSAPS. infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. [http://agmedsantegouvfr/pdf/5/rbp/irb\\_recopdf.2005](http://agmedsantegouvfr/pdf/5/rbp/irb_recopdf.2005).
22. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Herhfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106 : 196-204.
23. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995 ; 273 : 957-60.
24. SPILF. Faut-il traiter par antibiotiques les bronchites aiguës de l'adulte sain ou du bronchitique chronique non insuffisant respiratoire ? Par quelles molécules ? Chez quels types de patients ? *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : 339-43.
25. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante: exacerbations de bronchite chronique. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : 78S.
26. AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Publication online sur [afssaps.sante.fr](http://afssaps.sante.fr) 2005.
27. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations pour la prise en charge de la BPCO. Exacerbations/décompensations : antibiothérapie. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 4S65-8.
28. Société Canadienne de Thoracologie. Recommandations de la Société Canadienne de Thoracologie relativement au traitement de la Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique. *Canadian Respiratory Journal* 2003 ; 10 Suppl A : 53A-54A.
29. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbation of COPD. *Clinical practice guidelines*. *Chest* 2001 ; 119 : 1185-9.
30. Celli BR, MacNee W, and comitee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 932-46.
31. British Thoracic Society. Management of exacerbations of COPD. *Thorax* 2004 ; 59 : 131-56.
32. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) : global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. In: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
33. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 1004-8.
34. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 959-67.
35. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 196-204.
36. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001 ; 17 : 1112-9.
37. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000 ; 117 : 1638-45.

Texte long – Page 49

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

38. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 1646-52.
39. Nouira S, Marghili S, Belgith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 2020-5.
40. Allegra R, Grassi C, Grossi E et al. The role of antibiotic in the treatment of chronic bronchitis exacerbation: follow up of a multicenter study. *Ital J Chest Dis* 1991 ; 45 : 138-48.
41. Allegra L, Blasi F, Bernard B, Cosentini R, Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm Pharmacol Ther* 2001 ; 14 : 149-5.
42. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995 ; 273 : 957-60.
43. Bach PB, Brown C, Gelfant SE, Mac Crory DC. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 600-20.
44. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 153-60.
45. Swanson RN, Lainez-Ventosa A, Desalvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005 ; 4 : 31-9.
46. Nalepa P, Dobryniowska M, Busman T, Notario G. Short-course therapy of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a double-blind, randomized, multicenter comparison of extended-release versus immediate-release clarithromycin. *Curr Med Res Opin* 2003 ; 19 : 411-20.
47. Fogarty C, Wet R, Mandell L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization. *Chest* 2005 ; 128 : 1980-8.
48. Aubier M, Aldons Pm, Leak A et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002 ; 96 : 862-71.
49. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750 mg. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 1001-10.
50. Wilson R, Allegra L, Huchon G et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 2004 ; 125 : 953-64.
51. Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 40 Suppl A : 63-72.
52. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003 ; 58 : 589-93.
53. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, Que TL, Ho M, Seto WH, Ng TK, Yam WC, Ng WW. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 48 : 659-65.
54. Ho PL, Que TL, Chiu SS, Yung RWH, Tak-Keung Ng, Tsang DNC et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 1250-7.
55. Noury L, Goupil F, Philippo M, Marmonier A, Coignard B, Varon E, et al. Epidémie nosocomiale à pneumocoque 23F résistant à la lévofloxacine. *Revue des Maladies Respiratoires* 2004 ; 21 (S1) : 38.
56. Weiss K, Restier C, Gauthier R, Laverdière M, McGeer A, Davidson RJ, Kilburn L, Bast DJ, de Azavedo J, Low DE. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 517-22.
57. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, Cheng VCC et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 701-7.
58. Van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, et al. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003 ; 163 : 1801-7.
59. Gaillat J, Dabernat H. Réévaluation du consensus de Lille pour le traitement des exacerbations de bronchite chronique. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 : 221-8.
60. Shah PM, Maesen FPV, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999 ; 43 : 529-39.
61. Martinez FJ, Grossman RF, Zadeikis N, Fisher AC, Walker K, Ambruzs ME, et al. Patient stratification in the management of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: the role of levofloxacin 750mg. *Eur Respir J* 2005 ; 25 : 1001-10.
62. Masterton RG, Burley CL. Randomized, double-blind study comparing 5-and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; 18 : 503-12.
63. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 153-60.
64. Hoepelman IM, Mollers MJ, van Schie MH, Greefhorst APM, Schlosser NJJ, Sinninghe Damsté EJ, et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1998 ; 9 : 141-6.
65. Swanson RN, Lainez-Ventosa A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med* 2005 ; 4 : 31-9.
66. Nalepa P, Dobryniowska M, Busman T, Notario G. Short-course therapy of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis: a double blind, randomized, multicenter comparison of extended-release versus immediate release clarithromycin. *Curr Med Res Opin* 2003 ; 19 : 411-20.
67. Gotfried M, Notario G, Spiller J, Palmer R, Busman T. Comparative efficacy of once daily, 5-day short-course therapy with clarithromycin extended-release versus twice daily, 7-day therapy with clarithromycin immediate-release in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 245-54.
68. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations chronic bronchitis. *Respir Med* 2002 ; 96 : 862-71.
69. Zervos MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Int Med Res* 2003 ; 31 : 157-69.
70. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998 ; 113 : 1542-8.
71. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999 ; 116 : 40-46.
72. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 349-53.

Texte long – Page 50

Ce texte est protégé par un copyright, propriété de la SPILF. Les droits de reproduction et de diffusion sont accordés par la SPILF, sur demande, sous réserve que le texte soit reproduit dans son intégralité, sans ajout ni suppression, et qu'il soit clairement fait mention de la SPILF et des références de la publication princeps dans *Médecine et Maladies Infectieuses*.

73. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge des BPCO. Exacerbations/décompensations : diagnostic, niveaux de gravité et prise en charge. Rev Mal Respir 2003 ; 20 : S56-S64.
74. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990 ; 142 : 1004-8.
75. Miratvilles M, Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past. Eur Respir J. 2004 ; 24 : 896-7.
76. MG 60 Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2005 ; 127 : 2231-6.
77. Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir 2003 ; 20 :294-9.