Ce document appartient à la SPILF.
Il ne peut être reproduit qu'en totalité, sans modification, suppression d'une partie, ou ajouts.
Toute citation doit comporter : Révision de la IV^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse de la Société de Pathologie iInfectieuse de Langue Française (SPILF). Méd Mal Infect 2000 ; 30 : 566-580.

Révision de la IV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

Introduction

La IV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, consacrée à la prise en charge des Infections des Voies Respiratoires s'est tenue à Lille en 1991 (Med Mal Inf 1992 ; 22 : 38-201). Les recommandations concernant la pneumonie communautaire et les bronchites (insuffisance respiratoire exclue) ont fait l'objet d'une révision en 1995 (Med Mal Inf 1995 ; 25 : 1021-8).

L'évolution de l'épidémiologie, la prise en compte des résistances bactériennes et le souci de leur maîtrise, la prise en compte des antibiotiques mis à disposition ou devant l'être dans un avenir proche ont justifié cette révision.

Ces recommandations sont le fruit d'une collaboration avec d'autres sociétés (Société Française de Microbiologie, Société de Pneumologie de Langue Française, Société de Réanimation de Langue Française…) et les intervenants ayant participé à leur élaboration représentent divers modes d'exercice (hospitalier, hospitalo-universitaire, libéral, qu'ils soient spécialistes ou généralistes, cliniciens ou biologistes…).

La méthodologie utilisée est celle publiée sous l'égide des Sociétés suivantes : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société de Réanimation de Langue Française, Société d'Anesthésie et de Réanimation, Société Francophone d'Urgence Médicale (Med Mal Inf 1998 ; 28 : VIII-X, Réan Urg 1998 ; 7, 357-359).

L'argumentaire et le texte court ont été rédigé par le groupes de travail en tenant compte de l'analyse de la littérature (recherche bibliographique automatisée et par dépouillement des sommaires des principales revues concernées par le sujet, analyse des articles de synthèse, de recommandations et des travaux originaux – étude randomisées, contrôlées versus placebo à l'aide de grille de lecture), et des rapports complémentaires pour lesquels des experts ont été sollicité.

Ces textes ont fait l'objet d'une analyse critique par un groupe de lecture extérieur dont les remarques ont été prises en compte pour la rédaction des documents finaux, lesquels ont été validés par l'ensemble des membres du groupe de travail.

L'ANAES ne se prononçant pas sur les révisions de Conférence de consensus, le label de cet organisme n'a pas été sollicité pour ce travail.

Ces recommandations, concernant l'adulte non immunodéprimé, sont destinées à être une aide aux cliniciens pour la prise en charge thérapeutique des pneumonies communautaires et des bronchites. Elles reposent sur les données publiées à cette date et sur l'expérience professionnelle des différents intervenants. Leur validité dans le temps n'est pas inaltérable et elles pourront faire l'objet d'éventuelles réactualisations ultérieures, le bureau des Consensus de la SPILF étant favorable à la mise en place d'une veille bibliographique.

Christian Chidiac
Chargé de projet

Yves Mouton
Président du groupe de travail

REVISION DE LA IV[EME] CONFERENCE DE CONSENSUS EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE
de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

Prise en charge des infections des voies respiratoires basses

Avec la participation des société savantes suivantes :

- Société Française de Microbiologie
- Société de Réanimation de Langue Française
- Société de Pneumologie de Langue Française

et de l'APP (association pour le perfectionnement des pneumologues)

Bureau des Consensus de la SPILF
Coordonnateur : C. CHIDIAC (Lyon)

- B. BYL (Bruxelles)
- C. CHIDIAC (LYON)
- P. CHOUTET (Tours)
- J. LUCIANI (Coligny)
- C. PERRONNE (Garches)
- P. POTHIER (Dijon)
- B. QUINET (Paris)
- C.J. SOUSSY (Créteil)
- J.P. STAHL (Grenoble)
- P. WEINBRECK (Limoges).

Groupe de travail :

- **Chargé de projet : C. CHIDIAC (Lyon)**
- **Président : Y. MOUTON (Tourcoing)**
- C. BEBEAR – Bordeaux (Microbiologie)
- C. CHIDIAC - Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- H. DABERNAT – Toulouse (Microbiologie)
- G. HUCHON – Paris (Pneumologie)
- P. LEOPHONTE – Toulouse (Pneumologie)
- H. PORTIER – Dijon (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- Y. ROGEAUX – Tourcoing (Pneumologie)
- B. SCHLEMMER – Paris (Réanimation)
- F. TREMOLIERES - Mantes la Jolie (Médecine Interne et Maladies Infectieuses).

Experts :

- M. AUBIER – Paris (Pneumologie)
- P. BERCHE – Paris (Microbiologie)
- M. BUNGENER - Paris (Economie de la santé)
- C. CHIDIAC – Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- H. DABERNAT – Toulouse (Microbiologie)
- J. GAILLAT – Annecy (Pneumologie)
- M. GARRE – Maladies Infectieuses et Tropicales (Brest)
- P. LEOPHONTE – Toulouse (Pneumologie)
- C. MAYAUD – Paris (Pneumologie)
- M. MURRIS-ESPIN – Toulouse (Pneumologie)

- F. NEUKIRCH – Paris (Epidémiologie)
- Y. PÉAN – Paris (Microbiologie)
- P. ZUCK – Metz (Pneumologie).

Groupe de relecture :

- G. BEAUCAIRE – Tourcoing (Réanimation et Maladies Infectieuses)
- J.P. BEDOS – Versailles (Réanimation)
- J. BELMIN – Sevran (Gériatrie)
- P. BERTHELOT – Saint Etienne (Maladies Infectieuses)
- M. BOURCEREAU – Le Plessis-Robinson (Pneumologie)
- V BOISSERIE-LACROIX – Bordeaux (Pneumologie)
- P. BOURRIER – Le Mans (Urgences)
- J.P. BRU – Annecy (Maladies Infectieuses)
- C. CARBON – Paris (Médecine Interne)
- D. CHRISTMANN – Strasbourg (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- P. CHOUTET – Tours (Maladies Infectieuses)
- J.F. CORDIER – Lyon (Pneumologie)
- T. DEBORD – Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- J.M. DECAZES – Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- Y. DOUADI – Amiens (Maladies infectieuses et Tropicales)
- M. FOURNIER – Paris (Pneumologie)
- B. GARO – Brest (Réanimation)
- F. GOLDSTEIN – Paris (Microbiologie)
- J.P. GRIGNET – Denain (Pneumologie)
- O. JONQUET – Montpellier (Réanimation)
- H. LAURICHESSE – Clermont-Ferrand (Maladies Infectieuses)
- A. LEPAPE – Lyon (Réanimation)
- J. LUCIANI – Coligny (Médecine Générale)
- J.F. MUIR – Rouen (Pneumologie)
- P. NESME – Lyon (Pneumologie)
- P. PEREZ – Thiais (Médecine Générale)
- C. PERRONNE – Garches (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- P. PETIPRETZ – Versailles (Pneumologie)
- D. PEYRAMOND – Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- G. POTEL – Nantes (Médecine Interne)
- J.M. RAGNAUD – Bordeaux (Maladies Infectieuses)
- F. ROBLOT – Poitiers (Médecine Interne et Maladies Infectieuses)
- J.M. SOLLET – (Réanimation)
- J.P. STAHL – Grenoble (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- J.L. SCHMIT – Amiens (Maladies Infectieuses et Tropicales)
- A. TAYTARD – Bordeaux (Pneumologie)
- P. VEYSSIER – Compiègne (Médecine Interne)

L'organisation de la révision de la IVème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) : « Prise en charge des Infections des voies respiratoires basses » a été rendue possible grâce à l'aide apportée par Abbott, Aventis, Bayer Pharma, Bristol-Myers squibb, GlaxoWellcome, Wyeth Lederle..

Coordination logistique : 2M2, 7 rue Bastienne F-95160 Montmorency – Tél : 0 139 648 883 – Fax : 0 139 897 756
e-mail : 2m2@wanadoo.fr

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 ?

1. Bronchite aiguë de l'adulte sain.

1.1. Définition

La bronchite aiguë est une inflammation de l'arbre trachéo-bronchique secondaire à une agression le plus souvent virale.

La bronchite aiguë débute par une toux douloureuse d'abord non productive, puis associée à une expectoration avec parfois de la fièvre et/ou des douleurs thoraciques. Ces symptômes se développent rapidement et sont souvent précédés par une infection des voies aériennes supérieures (1). L'évolution est bénigne chez l'adulte sain avec une amélioration spontanée des symptômes en une dizaine de jours. Cependant la toux peut durer plus longtemps.

1.2. Physiopathologie

L'altération de l'épithélium des voies aériennes par l'agent infectieux expose les terminaisons nerveuses et les récepteurs aux agents bronchoconstricteurs et pro-inflammatoires. Ainsi peuvent survenir une hyper-réactivité bronchique (2, 3), une toux prolongée, une bronchoconstriction.

L'aspect puriforme de l'expectoration n'est pas synonyme de surinfection bactérienne.

1.3. Etiologie

L'origine virale est très largement prédominante.

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* sont reconnus comme agents responsables occasionnels (4, 5).

1.4. Prise en charge

1.4.1 Antibiotiques

L'abstention de toute prescription antibiotique doit être la règle. [accord professionnel fort]

Ceci est justifié par les données suivantes :

- les études comparatives contre placebo n'apportent aucun argument objectif en faveur du traitement antibiotique (6, 7),
- les molécules récentes n'ont pas davantage démontré d'efficacité que les plus anciennes,
- les traitements de durée abrégée récemment évalués n'ont pas davantage démontré d'efficacité que les traitements de durée conventionnelle.
- l'absentéisme professionnel n'est pas significativement modifié par la prescription d'une antibiothérapie,
- les antibiotiques peuvent induire des effets indésirables,
- les études ne permettent pas de cibler une sous-population pouvant bénéficier avec succès d'une antibiothérapie, notamment chez le fumeur non bronchitique chronique et contrairement à ce qui était admis jusqu'ici (8, 9),
- **Aucune étude ne démontre un avantage à traiter par antibiotique en cas d'expectoration persistant plus de 7 jours.**

1.4.2 Traitement non antibiotique

Un traitement à visée symptomatique peut être proposé : antitussif ou mucomodificateur selon les symptômes. Un traitement anti-inflammatoire local et/ou bronchodilatateur peut être institué secondairement.

Cependant, une toux persistante au-delà d'un mois implique des investigations complémentaires.

1.4.3 Education et information

Cette stratégie d'abstention de toute antibiothérapie dans la bronchite aiguë du sujet sain doit faire l'objet d'une information et d'une éducation du malade et de son entourage de même que de la population générale, par les médecins, les pharmaciens et les autorités de santé [accord professionnel fort].

2. Exacerbations aiguës de bronchite chronique (en dehors de l'insuffisance respiratoire).

Ces épisodes d'exacerbation aiguë de bronchite chronique (EABC) sont un important problème de santé publique (absentéisme élevé, nombreuses hospitalisations).

2.1 Définitions

La bronchite chronique est définie par l'association d'une toux et d'une expectoration 3 mois par an pendant au moins 2 années consécutives.

Son histoire naturelle est caractérisée par des exacerbations répétées : augmentation du volume de l'expectoration, de sa purulence et/ou de la dyspnée.

Les risques évolutifs sont constitués par l'apparition d'une obstruction bronchique permanente et l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique. Le syndrome obstructif peut être caractérisé par un VEMS < 80% de sa valeur théorique ou une dyspnée à l'effort à l'état de base. La bronchite chronique avec insuffisance respiratoire peut être caractérisée par une hypoxémie de repos à l'état de base et sort du champ de ces recommandations.

Très schématiquement, on peut donc distinguer les EABC sans syndrome ventilatoire obstructif (SVO) et les EABC avec SVO.

2.2 Etiologie

Toutes les exacerbations aiguës de bronchite chronique (EABC) ne sont pas d'origine infectieuse.

L'étiologie infectieuse d'une EABC est difficile à démontrer. Les études sont souvent anciennes, fragmentaires, parfois contradictoires (10-14).

Les bactéries les plus fréquemment isolées sont *H. influenzae, S. pneumoniae* et *B. catarrhalis,* pour lesquelles il est difficile de distinguer entre colonisation chronique de la muqueuse et infection.

L'isolement d'autres bactéries, de profil de résistance plus préoccupant, semble être corrélé à l'importance du syndrome ventilatoire obstructif, avec VEMS < 35% par rapport à sa valeur théorique (15) et probablement à des traitements antibiotiques répétés.

Le rôle des bactéries intracellulaires et de *M. pneumoniae* semble accessoire. Le rôle des virus à tropisme respiratoire (16-18) n'est pas établi avec certitude.

Il est impossible de dire si la prolifération bactérienne observée au cours de certaines EABC en est la cause déclenchante, ou la conséquence d'une agression exogène d'autre nature.

En pratique, l'origine infectieuse est présumée lorsque sont associées à de la fièvre au moins deux des éléments suivants (d'Anthonisen) : augmentation de la dyspnée, augmentation de la purulence de l'expectoration, augmentation du volume de l'expectoration (19).

2.3 Prise en charge

2.3.1 Les antibiotiques sont-ils utiles ?

Il n'existe pas de preuve du rôle bénéfique d'un traitement antibiotique chez tous les patients.

Des huit études anciennes de méthodologie acceptable (19-26), comparant antibiotique et placebo, trois seulement (19, 25, 26) avaient démontré la supériorité du traitement antibiotique. Un traitement de dix jours était significativement plus efficace si à l'inclusion deux au moins des trois symptômes de l'exacerbation étaient présents : aggravation de la dyspnée, augmentation de volume des sécrétions, augmentation de la purulence de l'expectoration (19).

L'analyse d'études récentes portant sur les quinolones (27-40), les macrolides (41-53) et les bêtalactamines (54-61), objective la variabilité des critères d'inclusion des EABC, l'hétérogenéité des populations étudiées, l'absence de renseignements concernant la présence ou l'importance d'un syndrome ventilatoire obstructif (SVO), des délais de suivi inappropriés. Ces études ne permettent pas de conclure à une efficacité clinique supérieure des nouvelles molécules par rapport aux comparateurs.

2.3.2 Décision de recourir à l'antibiothérapie

Toute EABC n'étant pas d'origine bactérienne, la décision de traiter ou non par antibiotique doit être discutée pour chaque situation.

L'antibiothérapie devrait être réservée aux situations où l'étiologie infectieuse est présumée devant l'aggravation de la dyspnée avec augmentation de volume des sécrétions et caractère purulent de l'expectoration, surtout lorsqu'il existe un SVO documenté. Il est également utile de tenir compte du nombre de poussées d'exacerbation, et de la sévérité du SVO (62).

Ceci justifie l'objectif de réaliser un bilan fonctionnel respiratoire chez tout bronchitique chronique en état stable, et de recueillir l'historique du patient (nombre de poussées par an, antibiothérapies).

Certes, nombre de patients bronchitiques chroniques sont vus pour la première fois à un stade avancé de la maladie, et sont porteurs d'un SVO, voire d'une hypoxémie méconnus ; en l'absence de SVO documenté, la recherche d'une dyspnée d'effort à l'état basal, et le nombre de poussées d'exacerbation constituent une aide à la décision.

Il est donc possible de distinguer schématiquement 3 situations :

- EABC sans SVO
- EABC avec SVO modéré à modérément sévère (VEMS entre 35% et 80% des valeurs théoriques) ou dyspnée à l'effort à l'état basal
- EABC avec SVO sévère (VEMS < 35%) ou plus de 4 poussées d'exacerbation au cours de l'année écoulée

Enfin, la difficulté de différencier sur la seule clinique le caractère bronchique exclusif ou l'éventuelle participation parenchymateuse de l'infection impose le recours au cliché thoracique en cas de doute, surtout en cas de comorbidités associées.

2.3.3 Par quelle molécule ?

Aucun travail récent n'ayant démontré la supériorité d'une molécule antibiotique par rapport à une autre pour l'ensemble des patients, il n'est pas justifié de recourir aux produits les plus récents ou les plus onéreux.

S'agissant de patients sans insuffisance respiratoire, le traitement est ambulatoire, *a priori* par voie orale.

- **EABC sans SVO**

Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique, la survenue d'une EABC n'étant pas synonyme d'infection bactérienne [accord professionnel fort].

Ce n'est qu'en cas de la persistance des signes au delà de 5 jours, avec majoration de la dyspnée, du volume de l'expectoration et de sa purulence qu'une antibiothérapie pourrait être débutée. Aux vues des résultats publiés ce jour et de l'expérience acquise il est possible de proposer les molécules suivantes : amoxicilline, céphalosporine de première génération (C1G) orale, macrolide ou doxycycline.

- **EABC avec SVO modéré à modérément sévère (VEMS < 80% et > à 35% ou dyspnée d'effort à l'état basal).**

Pour les mêmes raisons, le traitement de première intention peut faire appel à l'amoxicilline, un macrolide ou la doxycycline.

Une EABC chez un patient ayant récemment reçu un traitement antibiotique amène à une prescription différente : amoxicilline + acide clavulanique, céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, cefotiam-hexétil, fluoroquinolones [accord professionnel].

- **EABC avec SVO sévère (VEMS < 35%), ou poussées d'exacerbation fréquentes (> 4/an).**
  - **En première intention, il est possible de recourir aux antibiotiques suivants :** amoxicilline + acide clavulanique, céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexetil, fluoroquinolones .
  - **Ce n'est qu'en cas d'échec ou en cas d'isolement de *Pseudomonas* spp. que d'autres molécules, dont la ciprofloxacine, pourraient être utilisées seules ou en association [accord professionnel]**

2.3.4 Durée

La durée de traitement consacrée par l'usage est de 7 à 10 jours

2.3.5 Traitements associés.

La kinésithérapie de drainage est indiquée pour des périodes courtes.

Les antitussifs ne sont pas indiqués.

Il convient d'instituer ou d'augmenter les bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques et/ou les anti-cholinergiques.

En cas de bronchospasme associé, une corticothérapie orale de courte durée peut être proposée en l'absence de contre-indications.

Antibiothérapie des bronchites

	Première intention	Evolution
Bronchite aiguë du sujet sain	Pas d'antibiotiques	
EABC sans SVO	Pas d'antibiotiques	**Si échec à partir de J5** amoxicilline C1G orale macrolide doxycycline
EABC SVO modéré à modérément sévère (VEMS < 80% et > 35% ou dyspnée d'effort à l'état basal)	amoxicilline C1G orale macrolide doxycycline	**Si antibiothérapie récente pour EABC :** amoxicilline + acide clavulanique cefuroxime-axétil cefpodoxime-proxétil céfotiam-hexétil fluoroquinolone
EABC SVO sévère Ou poussées fréquentes (> 4/AN°	amoxicilline + acide clavulanique cefuroxime-axétil cefpodoxime-proxétil céfotiam-hexétil fluoroquinolone	**Si échec ou si *Pseudomonas* spp:** autres molécules (dont ciprofloxacine), seules ou en association

Bibliographie

1. Dere WH. Acute bronchitis : results of U.S. and european trials of antibiotic therapy. Am J Med 1992 : 6A-53S – 6A56S
2. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Pulmonary function in uncomplicated influenza. Am Rev Respir Dis 1969 ; 100 : 141-146
3. O'Connor SA, Jones DP, Collins JV et al. Changes in pulmonary function after naturally acquired respiratory infection in normal persons. Am Rev Respir Dis 1979 ; 120 : 1087-1093
4. Grayston JT, Aldous MB, Easton A et al. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumoniae and bronchitis. J Infect Dis 1993 ; 168 : 1231-1235.
5. Dalhoff K, Maass M. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in hospitalized patients. Chest 1996 ; 110 : 351-356
6. Howie GJR, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. Lancet, 1970 : 2 : 1099-1102
7. Stott NC, West RR. Randomized controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. Br Med J, 1976 ; 2 : 556-89
8. SPILF. Les infections respiratoires. 4ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Lille - 18 octobre 1991. Med Mal Infect 1991 ; 21 : S1-S8
9. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Infections respiratoires basses de l'adulte : pneumonie communautaire et bronchite aiguë. Med Mal Inf, 1999 ; 29 : 237-257
10. Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. N Engl J Med, 1964 ; 270 : 123-7

11. Hass H, Morris JF, Samson S, Kilbourn JP, Kim PJ. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis : comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. Am rev Respir Dis, 1977 ; 116 : 41-7
12. Jordan GW, Wong GA, Hoeprich PD. Bacteriology of the lower respiratory tract as determined by fiberoptic bronchoscopic and transtracheal aspiration. J Infect Dis, 1976 ; 134 ; 428 : 35
13. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. N Engl J Med, 1961 ; 265 : 1273-8
14. Pecora DW. A comparison of transtracheal aspiration with older methods of determining the bacterial flora of the lower respiratory tract. N Engl J Med, 1963 ; 269 : 664-6
15. 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 :1542-48
16. Lambert HP, Stern H. Infective factors in exacerbation of bronchitis and asthma. Br Med J, 1972 ; 3 : 323-7
17. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of chronic lung diseases. Am rev Respir Dis, 1969 ; 100 : 19-24
18. Westenberg SG, Smith CB, Benzetti AD. Mycoplasma infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Infect Dis, 1973 ; 127 : 491-7
19. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med, 1987 ; 106 : 196-204
20. Berry DG, Fry J, Hindley CP, Hopson JM, Horder EJ, Horder JP, Marien EAW, Rea JN, Ryle A. Exacerbations of chronic bronchitis. Treatment with oxytetracycline. Lancet, 1960 ; 1 : 137-9
21. Elmes PC, Fletcher CM. Prophylactic use of oxytetracyclin for exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J, 1957 ; 2 : 1272-5
22. Elmes PC, King TKC, Langlands JHM, Mackay JA, Wallace WFM, Wade OL, Wilson TS. Value of ampicillin, in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J, 1965 ; 2 : 904-98
23. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. Ann Intern Med, 1982 ; 97 : 18-21
24. Petersen ES, Esmaan V, Honcke P, Muncker C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function test. Acta Med Scand, 1967 ; 182 : 293-305
25. Pines A, Raafat H, Greefield JSB, Linsell WD. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. Brit J Dis Chest, 1972 ; 66 : 107-15
26. Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JSB, Solari M. Antibiotic regimens in svere and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. Br Med J, 1968 ; 2 : 735-8
27. Chodosh S, Schreurs AD, Siami G et al. Efficacy of oral Ciprofloxacin vs Clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin Infect Dis 1998 ;27 :730-8.
28. Chodosh S, Mc Carty J, Farkas S et al. Randomized, double blind study of ciprofloxacin and Cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Clin Infect Dis 1998 ;27 :722-9.
29. Anzuetto A, Niederman MS, Tillotson G et al. Etiology, susceptibility and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting : Ciprofloxacin 750 mg BID versus Clarithromycin 500 mg BID. Clin. Therapeut. 1998,20 :885-900.
30. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D. A 1 year community based health economic study of Ciprofloxacin versus usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1998 ;113 :131-41.
31. Chodosh S, Lakshminaragan S, Swarz H et al. Efficacy and safety of 10 day course of 400 or 600 mg of Grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis : comparison with a 10 day course of 500 mg of Ciprofloxacin twice daily. Antimicrob Agents Chemother 1998 ;42 :114-20.
32. Ball P, Tillotson GS. Lower respiratory tract infection therapy : the role of Ciprofloxacin. Journ Inter Med Research 1995 ;23 :315-27.
33. Shak PM, Maesen FP, Dolmann A et al. 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.
34. Leophonte P, Baldwin RJ, Pluck N. Trovafloxacin versus Amoxicilline/Clavulanic acid in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998 ;17 :434-40.
35. Langan CE, Cranfield R, Breisch S et al. Randomized, double blind study of Grepafloxacin versus Amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrobial Chemother 1997 ;40 : 63-72.
36. O'Doherty, Daniel R et al. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis : comparison of Trovafloxacin and Amoxicillin in a multicentre, double blind double dummy study. Eur J Clin Microbial Infect Dis 1998 ;17 :441-6.
37. Allegra L, Konietzko N, Leophonte P et al. Comparative safety and efficacy of Sparfloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease : a double blind, randomized, parallel, multicentre study. J Antimicrob Chemother 1996 ;37 : supplément A 93-104.
38. De Abate CA, Hanry D, Bensch G et al. Sparfloxacin versus Ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1998 ;114 :120-30.

39. De Abate CA, Russel M, Mc Elvaine PH et al. Safety and efficacy of oral Levofloxacin versus Cefuroxime Axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Resp Care 1997 ;42 :206-13.
40. Habib MP, Gentry LO, Rodriguez Gomez G et al. Multicenter randomized study comparing efficacy and safety of oral Levofloxacin and Cefaclor in treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Inf Dis In Clin Pract 1998 ; 7 :101-9.
41. Guay DR, Craft JC. Comparative safety and efficacy of Clarithromycin and Ampicillin in the treatment of out patients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. J Intern Med 1992 ;231 :295-301.
42. Nettenyel R, Vetter N, Waardenburg FA. Clarithromycin versus Cefaclor for the treatment of mild to moderate acute bacterial bronchitis. J Antimicrob Chemother 1993 ;31 :963-72.
43. Leophonte P, Chauvin JP. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la Clarithromycine et du Cefpodoxime proxetil dans le traitement des surinfections aiguës des bronchopneumopathes chroniques obstructifs. Med Mal Inf 1996 ;26 :846-54.
44. Mertens JC, Van Barneveld P, Asin HR et al. Double blind, randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of Azithromycin and a 5 day course of Amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Antimicrob Agents Chemother 1992 ;36 :1456-59.
45. Laurent K. Efficacy and tolerability of Azithromycin versus Roxithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections. Jour Antimicrob Chemother 1996 ;37, supplément C :115-24.
46. Hoepelman IM, Möllers MJ, Van Schre MH 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 Agent 1998 ;141-46.
47. Beghi G, Ferni F, Carracter L et al. Efficacy and tolerability of Azithromycin versus Amoxicillin – Clavulanic and in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. J Chemother 1995 ;7 :146-52.
48. Gaillat J. A multicentre study comparing safety and efficacy of Dirithromycin with Erythromycin in the treatment of bronchitis. J Antimicr Chemother 1993 ;31, supplément C :139-51.
49. Sides. Clinical efficacy of dirithromycine in acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1993; (supplément C) 31:131-8.
50. Van Royen P, Betz N, Taziaux P et al. Dirithromycin versus Amoxiclav in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Jour Intern Med Res 1997 ;25 :33-40.
51. Wasilewski MM, Johns D, Sides G. Five day Dirithromycin therapy is as effective as seven day Erythromycin therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999 ;43 :541-8.
52. Hosie J, Quinn P, Smits P et al. A comparison of 5 days of Dirithromycin and 7 days of Clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1995 ;36 :173-83.
53. Leroyer C, Boussac J, Lode H et al. A comparison of 5 days of Dirithromycin and 7 days of Roxithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Imm Infect Dis 1995 ;5 :149-55.
54. Guest N, Langan CE. Comparison of the efficacy and safety of a short course of Ceftibuten with that of Amoxicilline / Clavulanate in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Antimicrob Agents Chemother 1998 ;49-54.
55. Aubier MA. Comparison of Ceftibuten versus Amoxicllin / Clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chemother 1997 ;43 :297-302.
56. Philipps H, Van Hook CJ, Butler T. A comparison of Cefpodoxime proxetil and Cefaclor in the treatment of acute exacerbation of COPD in adults. Chest 1993 ;104 :1387-92.
57. Mc Adoo MA, Rice K, Gordon GR et al. Comparison of Ceftibuten once daily and Amoxicillin / Clavulanate 3 times daily in the acute exacerbations of chronic bronchitis. Clin Therapeutics 1998 ;20 :88-100.
58. Ziering Z, Mc Evlaine P. Randomized comparison of once daily Ceftibuten and twice daily Clarithromycin in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Infection 1998 ;26 :69-75.
59. Dellamonica P, Roman A, Chiche D et al. Traitement des exacerbations de bronchites chroniques : Cefuroxime IM avec relais per os par Cefuroxime Axetil versus Ceftriaxone. Med Mal Inf 1997 ;27 :294-300.
60. Pines A. Successful treatment of respiratory tract infections in patients with chronic respiratory disease. How to make objective conclusions ? J Antimicrob Chemother 1982 ;9 :165-69.
61. Wilson R. Clinical studies in chronic bronchitis : a need for better definition and classification of severity. J Antimicrob Chemother 1996 ; 37 :205-207.
62. Ball P, Barry M. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. Chest 1998 ;113 : 199S-204S.

Quelle doit être l'antibiothérapie de première intention des pneumonies aiguës communautaires? quelle doit être sa réévaluation en cas d'échec, compte tenu de l'évolution des agents responsables, des résistances du pneumocoque et cela justifie-t-il des associations ?

La pneumonie est dite communautaire si elle est acquise en milieu extra-hospitalier ou si, à l'hôpital, elle se révèle au cours des 48 premières heures du séjour.

1. Epidémiologie microbienne des pneumonie communautaire.

1.1 Agents infectieux en cause

Plusieurs revues récentes de la littérature concordent (1, 2, 3) ;

L'agent causal lorsqu'il est recherché reste méconnu dans environ 50 % des cas. Les raisons de cet échec diagnostique sont diverses : antibiothérapie préalable, investigations insuffisantes, agent encore inconnu.

Le pneumocoque est la bactérie la plus fréquemment en cause et la plus souvent responsable de décès précoce.

La responsabilité d'*Haemophilus influenzae* en tant qu'agent de pneumonie reste imprécise, mais de toute façon faible.

L'incidence de *Mycoplasma pneumoniae* est d'autant plus élevée qu'il s'agit d'adultes jeunes ; celle de *Chlamydia pneumoniae* doit être précisée en France. L'incidence de *Legionella pneumophila* est variable selon les séries, inférieure à 5 % en dehors d'épidémies (4).

Chez les personnes âgées de plus de 75 ans dépendantes, institutionnalisées ou non, et/ou atteintes d'affections chroniques débilitantes, *Staphylococcus aureus* et entérobactéries représentent 10 à 20 % des cas (5).

Les anaérobies sont à prendre en compte chaque fois qu'on suspecte une pneumonie de déglutition.

Les infections virales représentent 20 à 25 % des cas documentés.

Des infections plurimicrobiennes sont possibles : virus et bactéries, mais aussi association de bactéries sensibles à des antibiotiques de spectre différent.

1.2 Evolution des résistances

1.2.1 S. pneumoniae

- **Vis-à-vis des bêtalactamines :**

Une souche de *Streptococcus pneumoniae* est de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) si la CMI de la pénicilline G est supérieure à 0,06 mg/L. On distingue les souches de sensibilité intermédiaire (I) à la pénicilline G (CMI comprises entre 0,125 mg/L et 1 mg/L), et les souches résistantes (R) de CMI supérieure à 1 mg/L (6).

Cette diminution de sensibilité est due à des altérations des protéines de liaison à la pénicilline (PLP). La réduction de l'affinité pour les PLP affecte l'ensemble de la classe des bêta-lactamines mais de manière variable.

Ce mécanisme ne fait pas intervenir de bêta-lactamase, et les inhibiteurs de bêta-lactamases ne sont donc d'aucune utilité sur une souche de *S. pneumoniae* de sensibilité intermédiaire ou résistante.

En France, le centre national de référence rapportait en 1997 un taux de PSDP de 37,6% parmi les souches invasives (hémocultures, LCR, liquide pleural, liquide d'ascite…) et de 58,3% parmi les souches non invasives (7).

- **Vis-à-vis des fluoroquinolones :**

La pefloxacine est inactive sur *S. pneumoniae*.

L'ofloxacine et la ciprofloxacine, eu égard à leurs CMI (1-2 mg/L) et à leurs caractéristiques pharmacocinétiques, ne sont pas indiquées dans le traitement des pneumonies à *S. pneumoniae*.

La sparfloxacine et la lévofloxacine, de même que d'autres quinolones à visée anti-pneumococcique non encore commercialisées ont, du fait de leurs CMI et/ou de leurs propriétés pharmacocinétiques, une meilleure activité sur *S. pneumoniae.*

Cependant, le dommage écologique que les quinolones à visée antipneumococcique seraient susceptibles de provoquer justifie de limiter leur utilisation au cadre de ces recommandations et de surveiller l'impact écologique de leur utilisation [accord professionnel]. En effet :

- *In vitro*, il est possible d'obtenir, une résistance de *S. pneumoniae* aux quinolones par culture avec des concentrations subinhibitrices de grépafloxacine, lévofloxacine, sparfloxacine et trovafloxacine (8) ;
- *In vivo*, on a observé,
  - (i) à Hong Kong, l'apparition à de *S. pneumoniae* résistant à la lévofloxacine et à la trovafloxacine dans respectivement 5,5 et 2,2 % des cas après quelques mois d'utilisation de ces produits (9),
  - (ii) au Canada, un lien apparent entre l'utilisation croissante de fluoroquinolones et l'émergence de *S. pneumoniae* résistants aux quinolones à cette famille (10).

- **Vis-à-vis des autres antibiotiques (hors quinolones) :**

L'incidence de la résistance était croissante en 1997 pour les tétracyclines (34,4%), l'érythromycine (53,1%). La résistance à l'érythromycine est croisée avec celle aux autres macrolides. 75% des PSDP sont résistants à d'autres classes que les pénicillines.

1.2.2 *H. influenzae* :

H. influenzae, du fait de son exposition aux antibiotiques dans la flore commensale de patients traités, a développé de nombreuses résistances aux antibiotiques. *H. influenzae* est inconstamment sensible aux aminopénicillines, aux tétracyclines et au cotrimoxazole, et présente une résistance naturelle aux lincosamides, à la clindamycine et aux macrolides avec cycle à 16 atomes (josamycine, midécamycine, spiramycine). Les macrolides à 14 atomes (clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, roxithromycine) et à 15 atomes (azithromycine) sont modérément actifs sur les souches d' *H. influenzae*, sans résistance acquise décrite pour l'instant. Les valeurs des CMI des macrolides sont les suivantes : érythromycine 1 à 8 mg/l, clarithromycine 1 à 8 mg/L, azithromycine 0,25 à 4 mg/L.

Le pourcentage de souches productrices de ß-lactamases, varie de 10% à 70% (moyenne nationale : 35%) avec une tendance récente à l'accroissement (11).

La résistance non enzymatique à l'ampicilline (liée à une altération des protéines liant la pénicilline) est retrouvée chez à 1 à 3% des souches (11-14).

1.2.3 Autres bactéries

Il n'existe pas de cas documenté de résistance acquise aux antibiotiques chez *C. pneumoniae*. Des cas exceptionnels de résistance aux macrolides ont été décrits chez *M. pneumoniae* (15).

2. Diagnostic positif de pneumonie : place de la radiographie pulmonaire

Le diagnostic de pneumonie communautaire est suspecté sur des arguments cliniques : absence d'infection associée des voies aériennes supérieures**,** présence d'une polypnée > 25/min et/ou d'une tachycardie > 100/mn et/ou d'une température > 37°8 C, présence d'anomalies auscultatoires notamment de râles crépitants localisés. Mais ces arguments sont inconstants et ne permettent pas toujours de faire la distinction entre pneumonie et bronchite aiguë.

La radiographie thoracique (face et profil) doit être réalisée lorsque les données cliniques sont peu évocatrices du diagnostic de pneumonie mais que le contexte de survenue (comorbidité, âge > 75 ans, vie en institution) expose à une sémiologie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée (1).

Le moment de la réalisation de la radiographie de thorax dépend du contexte ; elle est faite, dans l'idéal, dans les 48 à 72 premières heures, ou immédiatement s'il existe un doute diagnostique sérieux, chez les sujets fragiles ou immunodéprimés, en cas de signes de gravité (voir figure 1), ou si une décision thérapeutique en dépend.

L'aspect radiologique permet rarement de préjuger de l'agent infectieux.

3. La décision d'hospitalisation

Le choix de la prise en charge ambulatoire ou de l'hospitalisation (figure I) d'un patient atteint de pneumonie repose sur les éléments suivants :

- Présence d'un signe de gravité devant conduire à l'hospitalisation d'emblée,
- Existence de situations particulières qui doivent conduire à l'hospitalisation d'emblée (complication, conditions socio-économiques défavorables, inobservance prévisible, isolement en particulier si personne âgée),
- Analyse des facteurs de risque de mortalité (comorbidités) en cas d'absence de signe de gravité.

Les recommandations générales de prise en charge peuvent être schématisées de la manière suivante (Figure 1).

Figure 1: Stratégie de décision d'hospitalisation d'un patient avec pneumonie communautaire

1 Y a-t-il un des signes de gravité suivant devant conduire à une hospitalisation d'emblée ?

- **Atteinte des fonctions supérieures (trouble de conscience)**
- **Atteinte des fonctions vitales**
  - **Pression artérielle systolique < 90 mmHg**
  - **Pouls > 120/mn**
  - **Polypnée : fréquence respiratoire > 30/mn**
- **Température < 35°C ou > 40°C**
- **Pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéobronchique connu ou suspecté**

Ou y a-t-il une ou des situations particulières qui doivent conduire à l'hospitalisation d'emblée ?

- **Complication de la pneumonie (pleurésie, abcédation)**
- **Néoplasie évolutive associée**
- **Conditions socio-économiques défavorables**
- **Inobservance thérapeutique prévisible**
- **Isolement, notamment chez les personnes âgées**

→OUI

↓

Hospitalisation Recommandée

↓

NON

↓

2 Recherche et analyse des facteurs de risque de mortalité ?

- **âge > 65 ans**
- **insuffisance cardiaque congestive**
- **maladie cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral ou ischémie transitoire)**
- **maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie**
- **maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chroni que)**
- **diabète sucré non équilibré**
- **BPCO**
- **insuffisance respiratoire chronique**
- **immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois), splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, infection à VIH avec CD4 < 200/mm^3, SIDA, cachexie…)**
- **drépanocytose**
- **hospitalisation dans l'année**
- **vie en institution**

↓

Stratégie de décision d'hospitalisation face à une pneumonie communautaire selon le nombre de facteurs de risque et l'âge

	0	*1*	*³ 2*
Âge ≤ 65 ans	**Traitement ambulatoire**	**Généralement traitement ambulatoire**	**Hospitalisation**
Âge > 65 ans	**Traitement ambulatoire**	**Généralement hospitalisation**	**Hospitalisation**

Ces recommandations appellent quelques commentaires :

L'âge physiologique, plus que l'âge civil est à prendre en considération

Elles ne doivent pas remettre en cause le " bon sens clinique " du praticien qui tient compte de la nature de chaque facteur de risque, notamment en cas d'immunodépression.

Il est ainsi possible de distinguer plusieurs situations :

L'adulte ambulatoire présumé sain, sans signe de gravité, sans comorbidité.

L'adulte ambulatoire avec comorbidités, mais sans menace vitale immédiate.

L'adulte devant être hospitalisé en secteur de médecine

L'adulte requérant l'hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation. (Les critères d'hospitalisation en réanimation de l'American Thoracic Society (16) figurent au tableau 1).

Tableau 1 : Critères de gravité justifiant l'hospitalisation en réanimation

Fréquence respiratoire > 30/mn à l'admission
PaO2/FiO2 < 250 mmHg
Nécessité d'une ventilation assistée
Atteinte bilatérale ou multi-lobaire ou progression radiologique de la taille de l'opacité > 50% en 48 h après l'admission
Etat de choc (PA systolique < 90 mmHg ou PA diastolique < 60 mmHg)
Nécessité d'un traitement vasopresseur pendant plus de 4 h
Diurèse < 20 ml/h, ou diurèse des 4 h < 80 ml, en absence d'autre explication ou insuffisance rénale aiguë nécessitant un dialyse
d'après American Thoracic Society, Am Rev Resp Dis 1993 ;148 : 1418-26

4. Eléments nouveaux à considérer pour le choix de l'antibiothérapie

Dans tous les cas, qu'il y ait ou non tentative de documentation microbiologique**, le traitement initial des pneumonie communautaire reste probabiliste.**

La présence de signes de gravité rend souhaitable des prélèvements microbiologiques dont les résultats ne seront disponibles que secondairement, au mieux dans 50 à 80 % des cas. Le diagnostic microbiologique ne doit pas retarder le traitement

Un traitement antibiotique précoce est impératif puis que tout retard conduit à une surmortalité (17-19).

En milieu de soins intensifs, le terrain, la gravité et l'incertitude étiologique peuvent conduire à élargir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste.

Les schémas d'antibiothérapie de première intention reposent davantage sur l'usage que sur des essais thérapeutiques dont la méthodologie est le plus souvent critiquable.

4.1 Pour un adulte sain, le choix entre macrolide et amoxicilline demeure-t-il d'actualité ?

L'état actuel de la littérature ne remet pas en cause les données de la conférence de 1991 (20, 21) ; aucune molécule administrable par voie orale n'apparaît supérieure à l'amoxicilline, et dans leurs indications particulières aux macrolides.

Ceci concerne aussi bien les céphalosporines de 2ème et 3ème génération que la pristinamycine et les quinolones (20), dont celles avec activité *in vitro* sur *S. pneumoniae*. Cependant ces dernières sont aussi actives que les macrolides sur les germes intra-cellulaires *et M. pneumoniae* (21).

4.2 Antibiotiques actifs sur les pneumocoques résistants à la pénicilline.

Lors d'études *in vitro* de l'activité des différentes bêtalactamines il apparaît que seules l'amoxicilline, le céfotaxime, la ceftriaxone et l'imipénème conservent des CMI 90 compatibles avec une activité clinique (11, 22).

Pour les souches de CMI ≥ 2 mg/L à la pénicilline, le céfotaxime ou la ceftriaxone, les carbapénèmes, les glycopeptides, les quinolones à visée anti-pneumococcique, la pristinamycine sont également régulièrement actifs *in vitro*. L'expérience clinique en est limitée.

La pénicilline à fortes doses (150000-200000 U/kg/24h), l'amoxicilline (3 g/24h) administrées par voie parentérale peuvent atteindre des concentrations sériques bien supérieures à 2 mg/L pendant plusieurs heures.

L'amoxicilline (3 g par jour per os) n'a démérité ni dans les essais, ni dans une large enquête française (23), ni dans un modèle expérimental de pneumonie à pneumocoque résistant (CMI à 4 mg/L) (24).

Chez l'homme, l'expérience espagnole (avec les souches résistantes à la pénicilline, inhibées par des concentrations inférieures ou égales à 4 mg/L) conforte ces données (22).

Il n'a pas été établi de corrélation entre échec clinique et résistance *in vitro* de *S. pneumoniae* compte tenu des niveaux actuels de résistance.

Des études récentes tendraient à accréditer un risque d'échec pour des souches *S. pneumoniae* de CMI ≥ 4 mg/L, exceptionnelles en France (25, 26, 27).

4.3 Apport des quinolones dotées *in vitro* d'une activité anti-pneumococcique :

En considérant les essais retenus par l'analyse critique, les quinolones dotées d'activité anti-pneumococcique *in vitro* ont une activité clinique superposable aux comparateurs (28-31), et supérieure pour deux essais (32, 33). Dans ces travaux, l'effectif de PSDP est faible, limité à 23 pour 505 *S. pneumoniae* dont 10 souches avec une CMI de la pénicilline ≥ 1 mg/L (29, 30).

Le prescripteur ne dispose en juin 2000 que de la lévofloxacine et de la sparfloxacine. D'autres molécules sont en attente d'un enregistrement éventuel. Au total, le choix sera guidé par les profils de toxicité et de tolérance.

Une seule étude avec la sparfloxacine, dont l'usage est limité par sa toxicité cutanée et cardiaque, permet d'envisager l'utilisation d'une quinolone en monothérapie en situation d'échec d'un premier traitement (31).

Chez les malades hospitalisés en médecine avec des critères de gravité et/ou des facteurs de risque authentifiés, la lévofloxacine à raison de 500 mg x 2/24 h a fait preuve de son efficacité dans une étude (28). Son utilisation pourrait être discutée en première intention chez les patients hospitalisés en médecine, avec facteur de risque, mais sans signe de gravité.

En soins intensifs/réanimation, aucune étude ne permet d'avaliser l'utilisation d'une quinolone à visée anti-pneumococcique en monothérapie chez les patients admis pour pneumonie grave.

5 Quelle est la stratégie thérapeutique proposée ?

5.1 Certains produits ne peuvent pas être indiqués en traitement probabiliste :

(i) Les tétracyclines : 22,8 % des pneumocoques isolés d'hémoculture en 1997 sont résistants. Les tétracyclines sont inactives sur *Legionella*, *S. aureus* et la majorité des bacilles à Gram négatif.

(ii) Le cotrimoxazole : la résistance est de 26,2 % parmi les pneumocoques isolés d'hémoculture en 1997. Le cotrimoxazole est inactif sur les germes intra-cellulaires. Son utilisation chez les patients infectés par le VIH ou suspects de l'être est contre-indiqué en dehors de la pneumocystose.

(iii) Les céphalosporines de première génération en raison de leur insuffisance d'activité sur *S. pneumoniae* et les entérobactéries.

(iv) Les céphalosporines **orales** de deuxième et troisième génération sont insuffisamment actives sur les bactéries à Gram positif. Celles qui ont une activité *in vitro* sur *S. pneumoniae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (céfuroxime-axétil, cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexetil) sont pénalisées par les faibles concentrations sériques et tissulaires alors que l'augmentation de leur posologie est impossible pour des raisons de tolérance, de biodisponibilité, et de coût. Elles sont inactives sur *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

5.2 Adulte ambulatoire présumé sain, sans signe de gravité, sans comorbidité (Tableau 2)

L'attitude préconisée lors de la conférence de consensus de 1991 et consacrée par l'usage n'a pas lieu d'être modifiée : le choix est à faire entre amoxicilline et macrolide. Ce serait une erreur de ne pas prescrire un antibiotique régulièrement actif sur le pneumocoque pour une pneumonie franche : l'amoxicilline demeure dans ce cas l'antibiotique de choix. La posologie recommandée est de 1g x 3/24h fois par jour per os, pour une durée de 7 à 10 jours et il n'existe pas actuellement de motif à augmenter la posologie d'amoxicilline. Chez l'adulte de moins de 40 ans, avec une pneumonie bénigne, d'allure atypique, un macrolide est recommandé pour la même durée.

La seule circonstance de prescription d'une quinolone à visée anti-pneumococcique en première intention est celle des patients ayant une intolérance prouvée aux bêtalactamines.

Dans tous les cas la réévaluation est systématique entre 48 et 72 heures : le critère principal d'efficacité clinique est une défervescence thermique.

L'absence d'amélioration clinique conduit à modifier la prescription antibiotique initiale par

- association : amoxicilline et macrolide
- substitution : macrolide versus amoxicilline ou l'inverse
- recours éventuellement à une quinolone à visée antipneumococcique en monothérapie [accord professionnel].

Toute forme traînante impose la radiographie pulmonaire si elle n'avait pas été réalisée. Toute aggravation rapide conduit à l'hospitalisation et amène à éventuellement reconsidérer le diagnostic.

Tableau 2 : Pneumonie communautaire (PC), adulte ambulatoire présumé sain, sans signe de gravité

	Antibiothérapie de première intention	Absence d'amélioration à 48 heures
≥ 40 ans	Amoxicilline (1 g x 3/24h)	Macrolide (substitution ou association) ou quinolone à visée antipneumococcique per os (monothérapie)
< 40 ans et PC d'allure atypique	macrolide (sauf azithromycine)	amoxicilline (substitution ou association) ou quinolone à visée antipneumococcique per os (monothérapie)

5.3 Adulte ambulatoire, avec comorbidités, mais sans menace vitale immédiate (Tableau 3).

Il s'agit principalement des personnes âgées, des patients fragilisés par des comorbidités ou immuno-déprimés ou des cas survenant au décours d'une grippe (risque accru de *S. aureus*) et dont l'état symptomatique ne justifie pas une hospitalisation.

Ces patients relèvent le plus souvent d'un traitement par voie orale. Une brève hospitalisation à visée d'évaluation peut être proposée.

Le spectre visé par l'antibiothérapie doit toujours viser *S. pneumoniae* et parfois les bacilles à Gram négatif (*K. pneumoniae, E. coli*) et *S. aureus*, voire *L. pneumophila*.

Cas général : le choix antibiotique porte sur l'amoxicilline/acide clavulanique (1g d'amoxicilline x 3/24h), l'alternative étant la ceftriaxone (1 g/24h).

En cas de suspicion d'infection à intracellulaire et apparentés, surtout de légionellose, le recours à des associations est justifié : [amoxicilline/acide clavulanique + macrolide] ou [amoxicilline + ofloxacine]. Une quinolone à visée antipneumococcique ou une association ceftriaxone + macrolide constituent des alternatives possibles.

Aucune donnée de la littérature ne permet de privilégier l'une de ces propositions. On doit cependant attirer l'attention sur les limites en terme d'activité de l'association amoxicilline-acide clavulanique sur *Klebsiella pneumoniae.*

Lorsqu'une pneumonie d'inhalation est envisagée, le recours à l'association amoxicilline + acide clavulanique est habituelle.

La ceftriaxone (1 g/24h), seule céphalosporine de 3ème génération injectable disponible en milieu extra-hospitalier, est utilisable lorsque la voie orale n'est pas possible.

Chez ces patients qui doivent être surveillés attentivement, la réévaluation de la 48ème heure est impérative et relève de la stratégie qui consiste à combler secondairement les lacunes de spectre de l'antibiothérapie de première intention. Ils doivent être hospitalisés en cas d'aggravation.

Tableau 3 : Pneumonie communautaire, adulte ambulatoire, avec comorbidités, sans signe de gravité (âge > 65 ans et/ou comorbidités et/ou éthylisme chronique)

	Premier choix	Alternative
Cas général	amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h per os	ceftriaxone 1g/24h IV/IM
Suspicion d'intracellulaire et apparentés (légionellose)	[amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h, per os + macrolide] ou [amoxicilline + ofloxacine]	[ceftriaxone 1g/24h IV/IM + macrolide] ou [quinolone à visée antipneumococcique per os]
Suspicion d'inhalation	amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h parentéral	C3G injectable (ceftriaxone 1 g/24h IV/IM) + metronidazole

5.4 Patient hospitalisé en secteur de médecine (Tableau 4).

Les principes de l'antibiothérapie restent les mêmes que pour la situation précédente. La voie parentérale est facilitée de même que la surveillance et la correction des troubles associés.

Tableau 4 : Pneumonie communautaire, adulte requérant une hospitalisation en médecine

	Premier choix	Alternative
Cas général	amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h per os	C3G injectable (ceftriaxone 1g/24h, céfotaxime 1g/8h)
Suspicion d'intracellulaire et apparentés (légionellose)	[amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h per os + macrolide] ou [amoxicilline + ofloxacine]	[C3G injectable (ceftriaxone 1g/24h, céfotaxime 1g/8h) + macrolide] ou [quinolone à visée anti-pneumococcique orale ou injectable]
Suspicion d'inhalation	amoxicilline-acide clavulanique 1g x 3/24h parentéral	C3G injectable (ceftriaxone 1 g/24h, céfotaxime 1g/8h) + metronidazole IV

5.5. Patient requérant une hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation (Tableau 5).

Bien que la mortalité soit davantage le fait du terrain que du germe, la documentation microbiologique est très souhaitable et les prélèvements sont obligatoires sans négliger la mise en œuvre des techniques de diagnostic rapide.

L'antibiothérapie doit être mise en route d'emblée par voie parentérale et couvrir toutes les éventualités dans l'attente d'arguments étiologiques formels.

Les associations sont alors indispensables par voie parentérale : [amoxicilline/acide clavulanique ou céphalosporine de 3ème génération (ceftriaxone ou céfotaxime] et [macrolide ou fluoroquinolone (ofloxacine, ciprofloxacine, ou quinolone à visée antipneumococcique)].

Chez ces patients, en raison de l'instabilité de l'état hémodynamique et des variations pharmacocinétiques dues à l'état septique, en cas d'utilisation d'amoxicilline + acide clavulanique, il est possible de recourir à une posologie de 100 à 150 mg/kg pour l'amoxicilline, soit 1 à 1,5 g / 4-6 h chez l'adulte par voie intraveineuse.

En cas de pneumonie à *L. pneumophila*, la rifampicine peut être ajoutée (forme sévère, immunodéprimé) au macrolide ou à la quinolone.

Tableau 5 : Pneumonie communautaire, adulte requérant une hospitalisation en secteur de soins intensifs/réanimation

Cas général	[amoxicilline-acide clavulanique IV* injectable ou C3G injectable (ceftriaxone 1-2 g/24h, céfotaxime 1-2 g/8h)] **ET** [macrolide injectable ou quinolone injectable (ofloxacine, ciprofloxacine, quinolone à visée anti-pneumococcique)].
Si suspicion de *Legionella*	+ rifampicine IV

* il est possible de recourir à une posologie de 1 à 1,5 g / 4-6 h chez l'adulte par voie intraveineuse (correspondant à 100 à 150 mg/kg d'amoxicilline)

6. Prévention des pneumonies à S. pneumoniae

L'efficacité de la vaccination anti-pneumococcique est démontrée dans la prévention des pneumonies des sujets jeunes sans facteur de risque autre qu'environnemental, la réduction relative du risque vis-à-vis des sérotypes vaccinaux étant de l'ordre de 80 %.

Si les essais cliniques randomisés n'ont pas apporté la preuve de bénéfice attendu dans certains sous groupes, en revanche, les études cas-témoins et de cohorte indirecte ont permis d'objectiver un bénéfice significatif chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez des sujets à risque non immunodéprimés (bronchopneumopathies chroniques, cardiopathie ou diabète).

Un bénéfice synergique des vaccinations grippale et pneumococcique a été établi (fréquence des hospitalisations et de la mortalité) chez les sujets de plus de 65 ans ayant une affection respiratoire chronique (34, 35) mais non chez les immunodéprimés.

La vaccination constitue à ce jour la seule possibilité pour réduire l'incidence et la mortalité, et considérant les bénéfices relatifs démontrés, une politique vaccinale étendue aux populations à risque doit être soutenue (Tableau 6).

Tableau 6 : Vaccin anti-pneumococcique : indications d'après Résumé des Caractéristiques du Produit (24 septembre 1997)

Ce vaccin est indiqué pour la prévention des infections à pneumocoques, en particulier des pneumonies, dues aux sérotypes contenus dans le vaccin, chez les sujets à risque, à partir de l'âge de 2 ans :

- sujet âgé de plus de 65 ans, particulièrement personne âgée vivant en institution
- sujet immunocompétent fragilisé ou susceptible d'être fréquemment hospitalisé (diabète, bronchite chronique, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque, terrain alcoolo-tabagique),…
- sujet immunodéprimé : splénectomisé, drépanocytaire, syndrome néphrotique,
- sujet porteur d'une brèche ostéo-méningée

Les infections récidivantes des voies aériennes supérieures, notamment otites moyennes et sinusites, ne sont pas une indication de la vaccination.

Bibliographie

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Infections respiratoires basses de l'adulte : pneumonie communautaire et bronchite aiguë. Med Mal Inf, 1999 ; 29 : 237-257
2. European Study on Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) committee . Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir Rev, 1998; 8: 391-426
3. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis, 1998 ; 26 : 811-38
4. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial non invasive bacteriologic and radiographic investigation. . Chest, 1998 ; 92 : 43-8
5. Marrie T, Durant H, Kwan C. Nursing home acquired pneumonia. A case control stydy.. J Am Geriatr Soc 1990, suppl., 6-62
6. Communiqué 1999 du Comité Français de l'Antibiogramme
7. Geslin P, Frémiaux A, Sissia G, Spicq, Aberrane S. Centre National de Référence des Pneumocoques : Rapport d'activité 1997
8. Davies TA, Pankuch GA, Dewasie BE, Jacobs MR, Appelbaum PC. *In vitro* development of resistance to five quinolones and amoxycillin – clavulanate in *Streptococcus pneumoniae*.. Antimicrob Agents Chemother, 1999 ; 43 : 1177-82.
9. Ho PL, Que TL, Ngai-Chong Tsang D, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. . Antimicrob Agents Chemother, 1999 ; 43 : 1310-3.
10. Chen DK, Mc Geer A, De Azavedo J, Low DE, for the Canadian bacterial surveillance network.. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. . N Engl J Med, 1999 ; 341 : 233-9
11. Levy D, Gehanno P, Olivier C, Maruejouls C, Boucot I, Leblanc F, Berche P. Epidémiologie de la flore nasopharyngée au cours des otites moyennes aiguës de l'enfant en 1997. . Méd Mal Inf, 1998 ; 28 : 8-22
12. Dabernat H.. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des *Haemophilus*, méningocoques, *Listeria*. . Med Mal Inf, 1996 ; 26 : 1006-1015
13. Scriver SR, Walmsely SL, Kau CL, Hoban DJ, Brunton J, McGeer A, Moore TC, Witwicki E, Canadian Haemophilus study group, Low DE. Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their ß-lactamases.. Antimicrob. Agents Chemother. 1994 ; 38 : 1678-1680
14. Dabernat H, Delmas C. . Activité du Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae*, années 1996-1997 : le déclin du type b. Med Mal Inf, 1998 ; 28 : 940-946
15. Stopler T, Branski D, . Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolides, lincomycin and streptogramin B. J Antimicrob Chemother 1986 ; 18 : 359-364
16. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, Marrie TJ, Sarosi GA, Torres A, Yu VL. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia : diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993 ; 148 : 1418-1426
17. Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, Koornhof HJ. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score. Intensive Care Med, 1989; 15:302-7
18. Mayaud C, Parrot A, Houacine S, Denis M, Akoun G. Epidémiologie des germes responsables des infections communautaires des voies respiratoires inférieures. Med Mal Inf, 1992 ; 2(spécial) : 130-139
19. Research Committe of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service.. Community-acquired pneumonia in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. Q J Med, 1987;62:195-220
20. Beaucaire G, Beuscart C. Traitement des pneumonies à germes extra-cellulaires . Analyse critique des essais. Med Mal Inf, 1992 ; 22(spécial) : 183-193
21. Chidiac C, Ajana F. Traitement des pneumonies à germes intra-cellulaires (à l'exlusion des mycobactéries). Med Mal Inf, 1992 ; 22(spécial) : 166-182
22. Pallares R, Viladrich PF, Linares J, Cabellos C, Gudiol F. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. Microb. Drug Resist. 1998 ; 4 : 339-334
23. Bedos JP, Léophonte P. Expérience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. Med Mal Inf, 1997 ; 27 : 58-67
24. Piroth L, Martin L, Coulon A et al. Development of new experimental model of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia and amoxicillin treatment by reproducing human pharmacokinetics. Antimicrob Agents Chemother, 1999 ; 10 : 2484-92
25. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JF, Telzak EF. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. Clin Infect Dis 1999 ; 29 : 312-7
26. Metlay JP, Hofma,,J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Withney C, Breiman RF. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes fo adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 520-528

27. Feikin DR, Schuchat A, Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Farley MM, Vugia DJ, Lexau C, Stefonek KR, Patterson JE, Jorgensen JH. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health 2000;90:223-9
28. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. Scand. J. Infect. Dis. 1998 ; 30 : 397-406.
29. Trémolières F, De Kock F, Pluck N, Daniel R. . Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. . Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998 ; 17 : 447-53.
30. Aubier M, Verste R, Regarey C, Geslin P, Vercken JB. and the sparfloxacin European study group. . Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. . Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1312-20.
31. Portier H, May T, Proust A and the French study group. . Comparative efficacy of sparfloxacin in comparison with amoxycillin plus ofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. . J Antimicrob Chemother 1996 ; 37, suppl A : S83-91.
32. Örtqvist Ä, Valtonen M, Cars O et al. . Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparfloxacin with roxithromycin. . Chest 1996 ; 110 : 1499-1506
33. File T.M., Segretti J, Dunbar L et al. . A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. . Antimicrob. Agents Chemother. 1997 ; 41 : 1965-72
34. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. Vaccine, 1999, 17, S91-S93
35. Nichol Kl, Baken L, Whorenma J . The health and economic benefits associated with pneumo coccal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. Arch. Intern. Med., 1999, 159, 2437-2442