

**ANTIBIOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN  
PRATIQUE COURANTE: infections respiratoires basses  
de l'adulte**

**MÉTHODE GÉNÉRALE**

**RECOMMANDATIONS ET ARGUMENTAIRE**

*Réactualisation 2002*

## COMPOSITION DES GROUPES

### GROUPE DE TRAVAIL

F. TREMOLIERES (président, médecine interne et maladies infectieuses, Mantes la Jolie)  
R. AZRIA (médecine générale, Vétheuil);  
M.BUDOWSKI (médecine générale, Paris);  
C. CHIDIAC (maladies infectieuses et parasitaires, Lyon);  
R. COHEN (pédiatrie, Saint Maur);

#### Afssaps

C. BÉLORGEY BISMUT,  
C. DENIS  
N DUMARCET, responsable du projet

P. GEHANNO (ORL, Paris);  
J.P. GRIGNET (pneumologie, Denain);  
C. MAYAUD (pneumologie, Paris)  
C. OLIVIER (pédiatrie, Colombes)  
P. PETITPRETZ (pneumologie, Le Chesnay)  
B. SCHLEMMER (réanimation, Paris)  
A. WOLLNER (pédiatrie, Nogent sur Marne)

I. PELLANNE  
P. OVETCHKINE

### GROUPE DE LECTURE

Dr ACQUART, Généraliste, Prouvy  
Dr BEUCLER, Interniste, Juvisy sur Orge  
Dr BINGEN, Microbiologiste, Paris  
Dr BISOT, Généraliste, Coullons  
Pr BOURILLON, Pédiatre, Paris  
Pr DUBREUIL, ORL, Pierre-Bénite  
Dr DUCARNE, Généraliste, Denain  
Pr FLORET, Pédiatre, Lyon  
Dr GAILLAT, Interniste, Annecy  
Pr GAY, Généraliste, Rions  
Pr JANBON, Interniste, Montpellier  
Dr LANGUE, Pédiatre, Lyon  
Pr LEOPHONTE, Pneumologie, Toulouse

Pr LEPORT, Infectiologue, Paris  
Pr MOUTON, Infectiologue, Tourcoing  
Dr NAVEL, Pédiatre, Ancenis  
Pr PESSAY, ORL, Toulouse  
Pr PORTIER, Infectiologue, Dijon  
Dr QUEYROUX, ORL, Gueret  
Dr ROBERT, Pédiatre, Decines  
Dr SAPENE, Pneumologue, Bordeaux  
Pr SCHMIT, Infectiologue, Amiens  
Pr STAHL, Infectiologue, Grenoble  
Dr VEYSSIER, Interniste, Compiègne  
Dr WEBER, Microbiologiste, Vaires sur Marne

### COMITE DE VALIDATION

Pr BOUVENOT Gilles, Président, Thérapeutique, Marseille  
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, Thérapeutique, Paris  
Pr CAULIN Charles, Président de la Commission d'AMM, Paris  
Pr DUPUIS Bernard, Président de la Commission de Transparence, Lille  
Pr AUBIER Michel, Pneumologue, Paris  
Pr BANNWARTH Bernard, Pharmacologue, Rhumatologue, Bordeaux  
Dr CAMELLI Bruno, Généraliste, Paris  
Pr FUNCK-BRENTANO Christian, Pharmacologue Clinicien, Cardiologue, Paris  
Pr LE JEUNNE Claire, Thérapeutique, Paris  
Pr PETIT Michel, Psychiatre, Sotteville-lès-Rouen

Dr REVEILLAUD Olivier, Généraliste, Bièvres  
Pr RICHIÉ Christian, Pharmacologue, Brest  
Pr THERY Claude, Cardiologue, Lille  
Dr TREMOLIERES François, Infectiologue, Interniste, Mantes-la-Jolie  
Dr WONG Olivier, Généraliste, Paris  
Dr BELORGEY Chantal, Afssaps  
Dr DENIS Catherine, Afssaps  
Dr DUMARCET Nathalie, Afssaps  
Dr ROSTOCKER Guy, Afssaps  
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps

## SOMMAIRE

METHODE GENERALE.....	4
RECOMMANDATIONS .....	5
ARGUMENTAIRE.....	14
1. INTRODUCTION .....	14
2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE L'ADULTE.....	14
3. PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE DE L'ADULTE .....	16
3.1. DIAGNOSTIC .....	17
3.2. ÉLÉMENTS DE LA DÉCISION DE TRAITER EN VILLE : LA GRAVITE DE LA PNEUMONIE ET LES FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE .....	17
3.2.1. <i>Signes de gravité et facteurs de risque de mortalité</i> .....	17
3.2.2. <i>Recommandations pratiques.</i> .....	20
3.3. PROBABILITÉS ÉTIOLOGIQUES .....	21
3.3.1. <i>Etiologie actuelle des pneumonies communautaires</i> .....	21
3.3.2. <i>Peut-on reconnaître cliniquement le micro-organisme en cause ?</i> .....	23
3.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE .....	23
3.4.1. <i>Sensibilité de S. Pneumoniae aux antibiotiques</i> .....	23
3.4.2. <i>Choix du traitement antibiotique</i> .....	25
3.4.3. <i>Adulte sans facteur de risque ni signe de gravité relevant d'un traitement ambulatoire</i> .....	25
3.4.4. <i>Adulte avec facteur de risque</i> .....	26
3.4.5. <i>Voie d'administration</i> .....	27
3.5. SURVEILLANCE ET DURÉE DU TRAITEMENT .....	27
4. BRONCHITE AIGUE DE L'ADULTE SAIN.....	37
4.1. INCIDENCE DES BRONCHITES AIGÜES (BA) .....	37
4.2. EPIDEMIOLOGIE .....	37
4.3. DIAGNOSTIC .....	38
4.4. EVOLUTION SPONTANEE - RISQUE DES BRONCHITES AIGÜES NON TRAITEES.....	38
4.5. SURINFECTION BACTERIENNE.....	38
4.6. ANTIBIOTHERAPIE.....	39
4.6.1. <i>Efficacité</i> .....	39
4.6.2. <i>Qui traiter ?</i> .....	39
4.7. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS) - CORTICOTHERAPIE.....	39
BIBLIOGRAPHIE .....	42

## METHODE GENERALE

L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins a confié à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) la mission d'établir les recommandations de bonne pratique et les références médicales, concernant le médicament et les produits biologiques. Elle stipule d'autre part que les recommandations de bonne pratique et références existantes doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

C'est dans ce contexte que l'Afssaps propose une réactualisation des recommandations de bonne pratique : « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : infections respiratoires basses de l'adulte » élaborées en 1999.

Ces recommandations définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée.

Elles résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature, et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail constitué par l'Afssaps a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (hospitalo-universitaires ou hospitaliers) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études, afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf Tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique du contenu, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été prises en compte par le groupe de travail qui a pu modifier son texte.

Le texte a ensuite été soumis au Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps puis à l'avis de la commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1 :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li><li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>- Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2 :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li><li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li><li>- Etudes de cohorte</li></ul>	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3 :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etudes cas-témoin</li></ul> <u>Niveau 4 :</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etudes comparatives comportant des biais importants</li><li>- Etudes rétrospectives</li><li>- Séries de cas</li><li>- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li></ul>	C Faible niveau de preuve scientifique

## RECOMMANDATIONS

*Le groupe de travail a limité sa réflexion aux infections des voies respiratoires basses de l'adulte: les bronchites aiguës du sujet sain et les pneumonies communautaires.*

Les infections des voies respiratoires basses sont fréquentes et leur incidence augmente avec l'âge. Elles représentent l'un des motifs les plus fréquents de consultation et de prescription d'antibiotiques.

### I. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE L'ADULTE

Pour le praticien, il convient de distinguer les infections respiratoires basses avec atteinte parenchymateuse : les pneumonies, des infections respiratoires basses sans atteinte parenchymateuse : les bronchites aiguës. En effet, compte tenu de l'étiologie bactérienne prédominante et de la mortalité possible (2 à 15%) rapportée aux pneumonies à pneumocoque, les pneumonies justifient une antibiothérapie. Ce n'est pas le cas des bronchites aiguës du sujet sain qui ne nécessitent pas en principe d'antibiothérapie, du fait de leur origine virale prédominante. Cette distinction peut être difficile en pratique ; certains signes ou symptômes permettent de suspecter cliniquement le diagnostic (tableau I) :

**Tableau I : Signes et symptômes suggestifs des infections des voies respiratoires basses**

Signes <u>suggestifs</u> d'INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES	Signes <u>suggestifs</u> de PNEUMONIE	Signes <u>suggestifs</u> de BRONCHITE AIGUE
Association ou succession de : - toux souvent grasse - au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse: dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents diffus ou en foyer - au moins un signe général suggestif d'infection: fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies, mal de gorge, « rhume ».	- Fièvre >37,8°C - Tachycardie > 100/min - Polypnée > 25/min - Douleur thoracique - Absence d'infection des voies respiratoires hautes - Impression globale de gravité - <u>Signes auscultatoires en foyer (râles crépitants).</u>  <u>Mais</u> symptomatologie trompeuse chez le sujet âgé, en cas de comorbidité et/ou de vie en institution.	- Fièvre inconstante, généralement peu élevée - Brûlure rétrosternale - Toux parfois précédée d'infection des voies respiratoires hautes  - Auscultation normale ou râles bronchiques diffus
	La radiographie confirme le diagnostic: <u>opacité parenchymateuse.</u>	

La présence de râles crépitants surtout s'ils sont focalisés est un bon signe en faveur d'une pneumonie (Grade B) ainsi que l'impression globale de gravité (Accord professionnel).

Du fait de la fréquence des tableaux cliniques atypiques, le recours à la radiographie thoracique initiale (face et profil, en position debout) est justifié pour confirmer le diagnostic :

- lorsque les données cliniques sont évocatrices du diagnostic de pneumonie,
- ou, 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 sémilogie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée (Accord professionnel).

Le diagnostic radiologique de pneumonie repose sur la présence d'une opacité parenchymateuse (opacité alvéolaire parfois systématisée).

## II. PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE de l'ADULTE

- Devant toute suspicion clinique de pneumonie, il est recommandé de confirmer le diagnostic par une radiographie thoracique.
- L'antibiothérapie est probabiliste. Elle doit être démarrée dès le diagnostic posé.
- Il est recommandé de contrôler l'efficacité du traitement à 3 jours.

La pneumonie est dite communautaire si elle est acquise en milieu extra-hospitalier ou si, à l'hôpital, elle survient au cours des 48 premières heures du séjour. C'est une affection potentiellement grave dont la mortalité peut être expliquée par :

- le retard au diagnostic et à la mise en route du traitement,
- la gravité immédiate de l'infection,
- la présence de facteurs de risque,
- l'agent pathogène incriminé (pneumocoque).

La symptomatologie clinique est souvent trompeuse et le cliché thoracique est nécessaire pour confirmer le diagnostic (Tableau II).

**Tableau II : Indication de la radiographie thoracique**

RADIOGRAPHIE INITIALE	RADIOGRAPHIE ULTÉRIEURE (en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation clinique sous traitement bien suivi)
<p>1) pour le diagnostic positif de pneumonie :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>. en cas de suspicion clinique (absence d'infection associée des voies aériennes supérieures, polypnée &gt; 25/min, tachycardie &gt; 100/min, température &gt; 37,8°C, anomalies auscultatoires/râles crépitants en foyer)</li><li>. sémiologie d'infection respiratoire basse et comorbidité, âge &gt; 75 ans ou vie en institution</li></ul> <p>2) elle permet également :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>. la recherche d'une complication (épanchement pleural, excavation...)</li><li>. d'une comorbidité (néoplasie)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>. recherche de complication</li><li>. diagnostic initial erroné.</li></ul>

Compte tenu de :

- l'absence de tableau clinique ou radiologique suffisamment sensible et spécifique pour prédire le micro-organisme responsable,
- l'absence d'examen permettant d'obtenir, en pratique courante, un diagnostic microbiologique rapide et fiable,
- l'absence de molécule permettant de couvrir l'ensemble des germes potentiellement en cause ayant un rapport bénéfice/risque favorable et un recul d'utilisation suffisant,
- l'importance pronostique d'un traitement initial adapté et rapidement mis en oeuvre,

l'antibiothérapie des pneumonies communautaires est probabiliste par rapport au(x) pathogène(s) supposé(s). Elle est fondée sur des éléments liés à l'épidémiologie et au terrain.

La réflexion sur l'antibiothérapie d'une pneumonie communautaire diagnostiquée, procède d'étapes successives :

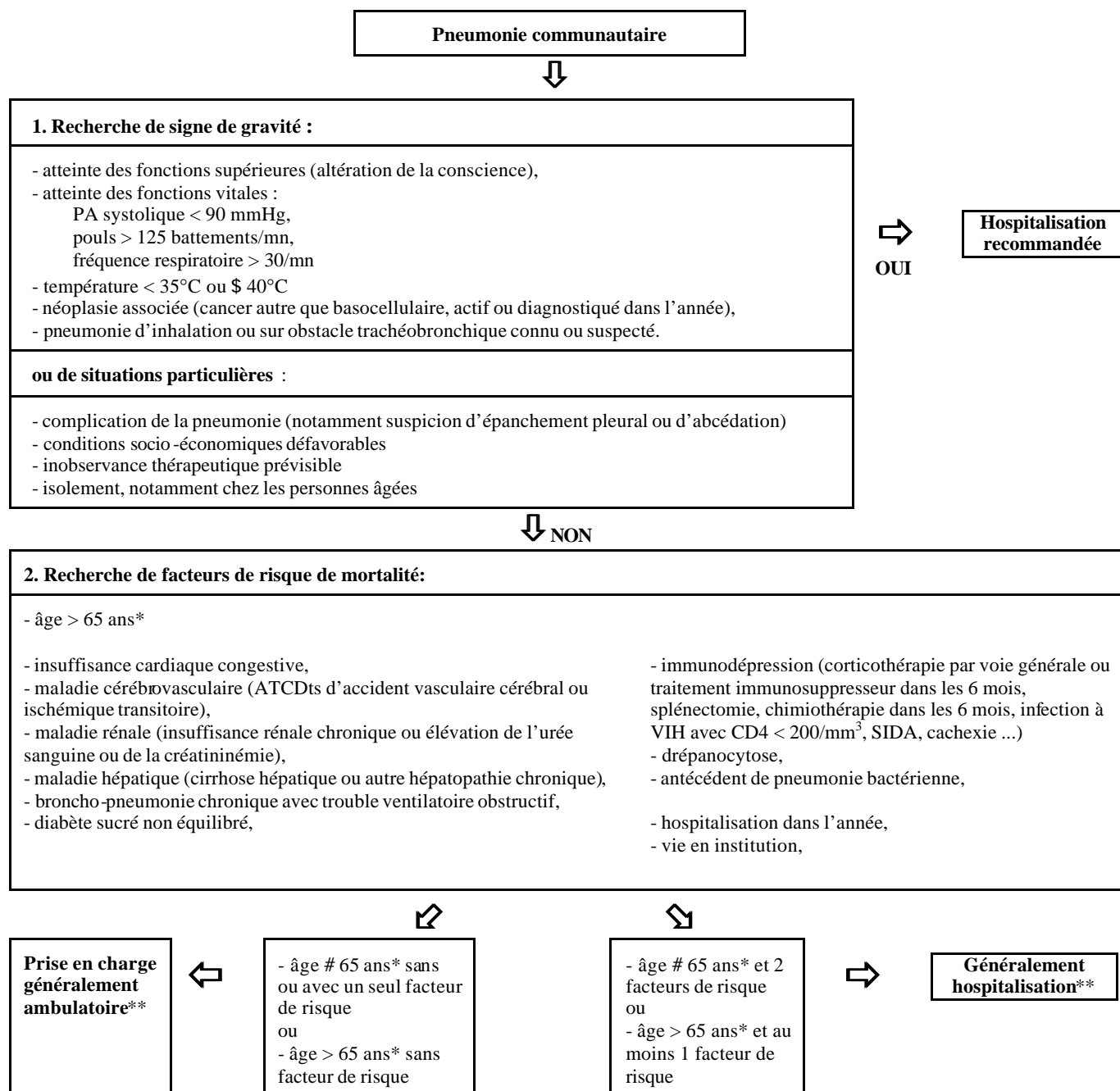
1) Devant une pneumonie communautaire, il convient dans un premier temps de rechercher la présence de critères de gravité ou de facteurs de risque de mortalité, qui conditionne la prise en charge thérapeutique ambulatoire ou à l'hôpital.

Des recommandations générales de prise en charge sont proposées (figure 1).

Il est considéré que les patients sans aucun facteur de risque ni signe de gravité ont un risque de mortalité faible et peuvent être généralement pris en charge en ambulatoire (**Grade A**) ; il en est généralement de même pour les sujets de moins de 65 ans avec un seul facteur de risque.

Ces recommandations ne doivent cependant pas remettre en cause le « bon sens » clinique du praticien qui tient compte de la nature de chaque facteur de risque : à titre d'exemple, un patient immunodéprimé quel que soit son âge appelle une grande vigilance (Accord professionnel).

**Figure 1 : Prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires**



\* le groupe d'experts considère que l'âge physiologique bien plus que l'âge civil est à prendre en compte.

\*\* le groupe d'experts considère que le « bon sens » clinique du praticien tenant compte de la nature des facteurs de risque doit prédominer, notamment en cas d'immunodépression.

2) Le diagnostic étiologique orientant le choix du traitement repose sur des données épidémiologiques. L'examen microbiologique de l'expectoration n'est pas utile en pratique courante de ville.

*Streptococcus pneumoniae* est l'agent étiologique le plus fréquent particulièrement chez le sujet de plus de 40 ans et/ou avec comorbidité.

Chez les sujets de moins de 40 ans, sans comorbidité, surtout s'ils présentent par ailleurs une infection des voies respiratoires supérieures et si l'infection a été acquise dans un contexte épidémique, on évoquera les bactéries « atypiques » notamment *Mycoplasma pneumoniae*.

3) Le choix du traitement tient compte de l'activité *in vitro* des antibiotiques.

En France la fréquence des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline (CMI > 0.1 mg/l), provenant des voies respiratoires inférieures est élevée (environ 35% chez l'adulte) et encore en augmentation. 30 à 50% des souches de sensibilité diminuée sont résistantes à la pénicilline (CMI > 1 mg/l).

Chez un patient adulte, les critères cliniques prédictifs d'un risque élevé de sensibilité diminuée du pneumocoque à la pénicilline sont :

- l'âge supérieur à 65 ans,
- la prescription de bêta-lactamines,
- une hospitalisation dans les trois mois précédents,
- l'existence d'une maladie chronique (bronchopathie chronique, cancer, splénectomie, infection par le VIH),
- le caractère nosocomial de la pneumonie,
- sa gravité initiale.

La résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides est également préoccupante (40 à 60%) souvent associée à la résistance aux  $\beta$ -lactamines. Cette double résistance est observée trois fois sur quatre en cas d'infection de *S. pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline ; elle doit être envisagée chez les sujets présentant des facteurs de risque de portage de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Les bactéries « atypiques » sont naturellement résistantes aux bêta-lactamines et sensibles aux macrolides.

**Chez l'adulte sans facteur de risque, ni signe de gravité, relevant d'un traitement ambulatoire dans le cadre d'une attitude probabiliste, le traitement initial recommandé (Grade A) est (figures 2 et 3) :**

- soit l'amoxicilline orale à la posologie de 3 g/24 heures, qui est le traitement de référence des pneumonies à pneumocoque (notamment chez l'adulte de plus de 40 ans et/ou avec comorbidité). L'utilisation de posologies supérieures n'est pas justifiée.
- soit les macrolides par voie orale, qui sont le traitement de référence des pneumonies à bactéries « atypiques » (adulte de moins de 40 ans, sans comorbidité, contexte épidémique).

La télichromycine, du fait de son activité, représente une alternative à ces deux traitements qui sont recommandés en première intention.

Il n'y a pas de justification actuelle, au seul motif de l'évolution des résistances de *S. pneumoniae* à l'utilisation systématique en ville de bêta-lactamines injectables (Accord professionnel).

Compte tenu des germes en cause, il n'y a pas de justification à l'utilisation d'association aminopénicilline-inhibiteur de  $\beta$ -lactamase (Accord professionnel).

Les antibiotiques suivants : cyclines, triméthoprim - sulfaméthoxazole, céphalosporines orales de première génération, ne sont pas recommandés en raison soit d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoque de sensibilité anormale à la pénicilline, à redouter chez les sujets présentant des facteurs prédictifs d'un risque élevé de sensibilité diminuée du pneumocoque à la pénicilline, soit de l'absence d'activité sur les germes « atypiques » (céphalosporines, triméthoprim-sulfaméthoxazole).

Les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération, actives *in vitro* sur *S. pneumoniae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline, ne sont cependant pas recommandées, notamment car elles sont inactives sur les pneumocoques résistants à la pénicilline.

Parmi les fluoroquinolones, seules celles à activité anti-pneumococcique peuvent être utilisées (levofloxacin, moxifloxacin). Elles ne sont cependant pas recommandées en première intention du fait des incertitudes quant à leur tolérance et leur impact sur les résistances (Accord professionnel).



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 (Accord professionnel).

Le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté.

La durée de traitement proposée est de 7 à 14 jours (Grade B).

Un contrôle de l'efficacité du traitement après trois jours est recommandé.

Sous traitement efficace, l'amélioration symptomatique survient avant 48-72 heures ; le traitement ne doit donc pas être modifié dans les 72 premières heures, sauf si survient une détérioration clinique indiquant une éventuelle hospitalisation ou l'élargissement de l'antibiothérapie.

L'absence d'amélioration ou l'aggravation clinique après trois jours de traitement bien suivi, doit conduire à une évaluation clinique et radiologique (surtout si cette dernière n'avait pas été pratiquée initialement), qui peut aboutir :

- soit une modification de l'antibiothérapie, si l'absence d'amélioration est attribuée à un traitement anti-infectieux initial inapproprié :
  - o le maintien de la monothérapie en changeant la molécule initiale, lorsque l'amoxicilline ou un macrolide ont été prescrit, est recommandé chez l'adulte sain sans facteur de risque, dans l'hypothèse d'un germe usuel (Accord professionnel) ;
  - o plus rarement peut être envisagé l'élargissement du spectre d'activité du traitement soit par l'adjonction d'un deuxième antibiotique, si l'amoxicilline ou un macrolide avait été prescrit (bithérapie : amoxicilline + macrolide), soit par le changement au profit d'un nouvel antibiotique à spectre large (monothérapie : soit télicycline en connaissant son activité modérée sur *H. influenzae*, soit fluoroquinolone active sur le pneumocoque) ;
  - o l'échec d'une antibiothérapie à spectre large (par exemple : amoxicilline et macrolide administrés simultanément ou en deux temps, télicycline, fluoroquinolone anti-pneumococcique...) doit conduire à l'hospitalisation (Accord professionnel).
- soit une hospitalisation en raison de l'apparition de signe s de gravité ou pour cause d'échec lié à la survenue d'une complication (empyème), à la persistance d'une porte d'entrée ou de l'existence d'une localisation secondaire, ou en raison d'un diagnostic initial erroné (maladie non infectieuse : infarctus pulmonaire, pneumonie d'hypersensibilité...).

En cas d'absence d'amélioration au 5-6ème jour malgré les modifications thérapeutiques, la règle est d'hospitaliser compte tenu de l'éventualité d'une infection à germe inusuel (*M.tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*...) ou d'une évolution particulière de la pneumonie (pneumonie organisée).

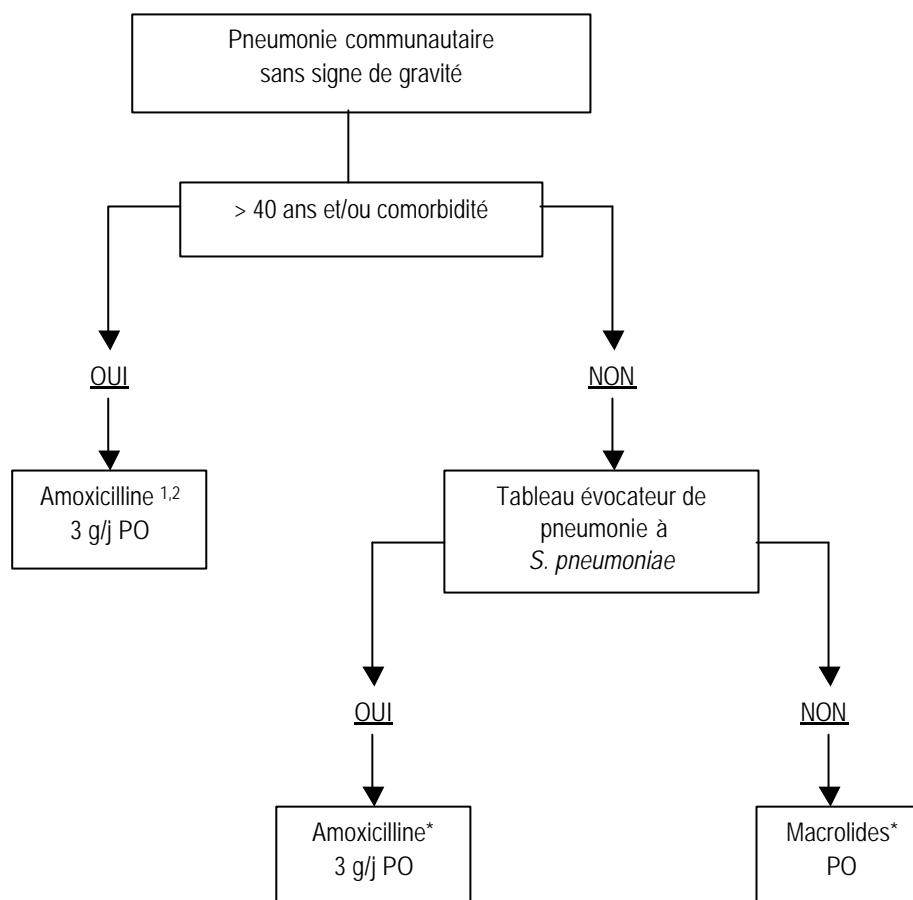
**Chez l'adulte avec facteur de risque mais sans signe de gravité**, le choix de l'antibiothérapie doit être discuté individuellement en tenant compte de :

- la nature des facteurs de risque,
- l'état clinique,
- les divers germes potentiellement responsables.

Néanmoins, l'étiologie pneumococcique reste au premier plan ; le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline doit être considéré.

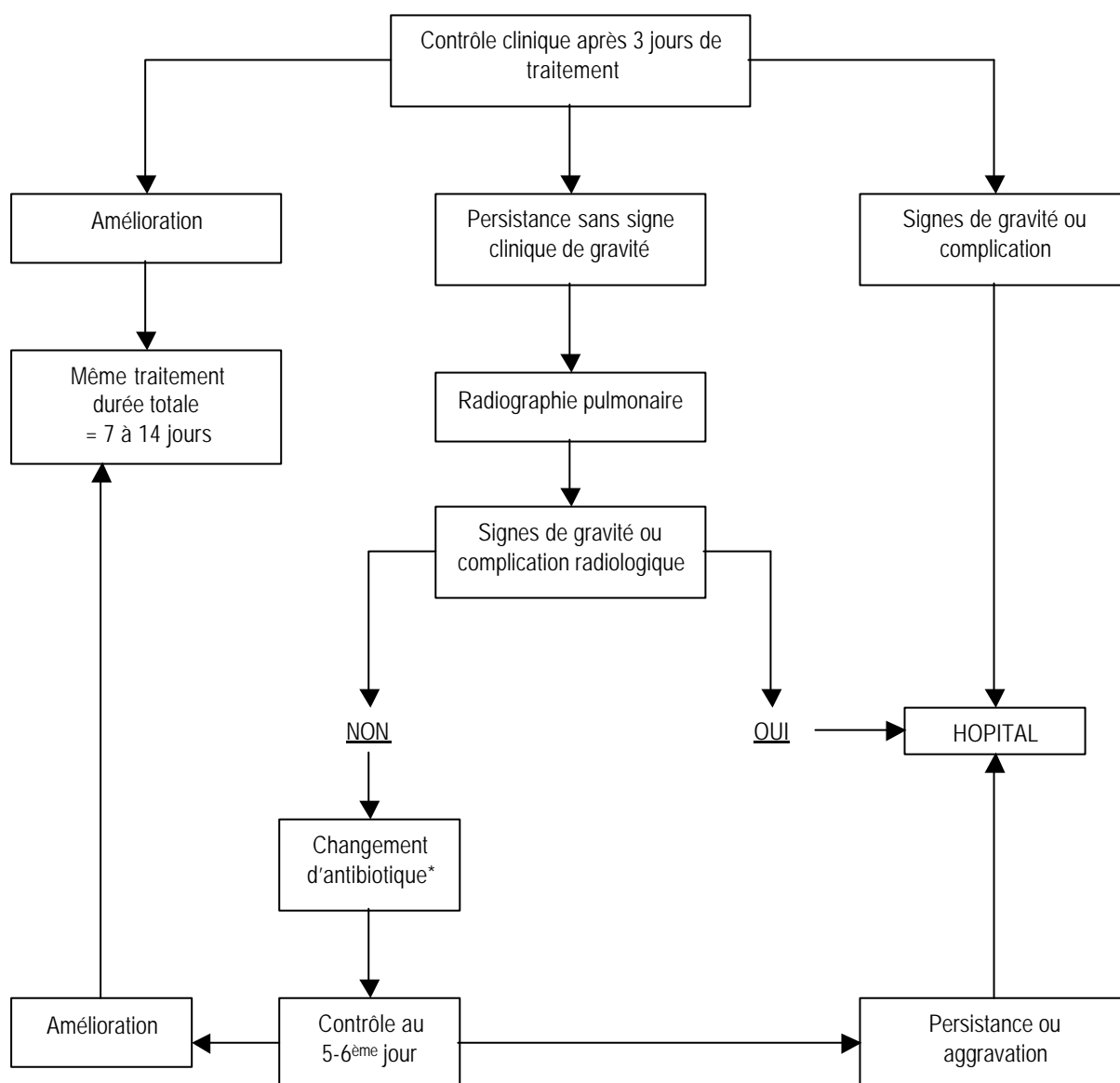
L'antibiothérapie peut se conformer aux recommandations établies pour l'adulte sain (amoxicilline 3 g/j) ou être élargie à des traitements de spectre plus large (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporines de deuxième ou troisième génération injectables ou fluoroquinolones anti-pneumococciques) (Grade B).

**Figure 2** : Stratégie thérapeutique initiale au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité)



\* La télicycline représente une alternative à ces deux traitements qui sont recommandés en première intention.

**Figure 3 :** Stratégie thérapeutique secondaire au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité)



\*amoxicilline macrolides ; plus rarement, soit bithérapie (amoxicilline + macrolide) soit antibiothérapie à plus large spectre : tétracycline ou fluoroquinolone active sur le pneumocoque

### III. BRONCHITE AIGÜE DE L'ADULTE SAIN

- La majorité des bronchites aiguës de l'adulte sain est d'origine virale.
- Il importe de ne pas ignorer un autre diagnostic (pneumonie, exacerbation de bronchite chronique) ou la présence de comorbidité, au cours desquels l'attitude thérapeutique peut être différente.
- L'abstention de toute antibiothérapie au cours des bronchites aiguës de l'adulte sain est la règle.
- La prescription d'AINS à dose anti-inflammatoire ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée.

*Les sujets ayant une pathologie respiratoire chronique ou une comorbidité associée (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, pathologie néoplasique, immunodépression, cirrhose hépatique) et les sujets âgés en état physiologique altéré sortent du cadre de ces recommandations.*

La grande majorité des bronchites aiguës est d'origine virale. Les bactéries pouvant être, rarement, responsables de bronchite aiguë sont *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* et *Bordetella pertussis*.

Devant la simplicité du tableau clinique et son absence de spécificité, il importe de ne pas ignorer un autre diagnostic (pneumonie, exacerbation de bronchite chronique) ou la présence de comorbidités, au cours desquelles l'attitude thérapeutique peut être différente.

L'évolution est généralement spontanément favorable, en une dizaine de jours, la toux pouvant durer parfois plus. Il n'est pas démontré qu'une colonisation des voies aériennes hautes et basses par des bactéries pathogènes, favorisée par l'infection virale des voies respiratoires, puisse être responsable de surinfection bactérienne chez le sujet sain.

L'apparition d'une expectoration purulente lors d'une bronchite aiguë du sujet sain est sans relation avec une surinfection bactérienne.

La fièvre persistante au delà de 7 jours doit faire reconsidérer le diagnostic (Accord professionnel).

L'intérêt de l'antibiothérapie n'est pas démontré, ni sur l'évolution de la maladie ni sur la survenue de complications (Grade B). La démonstration qu'un traitement antibiotique prévienne les surinfections n'est pas faite. Aussi l'abstention de toute prescription antibiotique en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle.

La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire ou de corticoïdes par voie générale n'est pas justifiée.

## ARGUMENTAIRE

### 1. INTRODUCTION

Le groupe de travail a limité sa réflexion aux infections des voies respiratoires basses de l'adulte : les bronchites aiguës de l'adulte sain et les pneumonies communautaires.

Pour le praticien, la décision de traiter une infection respiratoire basse par antibiotiques repose sur l'identification du type d'infection (atteinte parenchymateuse et donc pneumonie ou bronchite aiguë), des critères de gravité et des facteurs de risque.

Les pneumonies ne représentent qu'une faible proportion [moins de 10% (1)] des infections respiratoires basses aiguës mais leur identification a des implications pronostiques et thérapeutiques majeures. En effet, compte tenu d'une étiologie bactérienne prédominante [60 à 80% des pneumonies communautaires (2)] et compte tenu de la mortalité possible (2 à 15%) rapportée aux pneumonies à pneumocoque, elles justifient une antibiothérapie adaptée et rapide ; ce n'est pas le cas pour les bronchites aiguës du sujet sain, qui, du fait de la prédominance de l'origine virale, ne nécessitent pas en principe d'antibiotiques.

### 2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE L'ADULTE

- ◆ Une première étape est d'identifier les infections respiratoires basses, qu'elles soient ou non associées à une infection respiratoire haute (3-5).

Habituellement les infections respiratoires basses sont définies par l'association ou la succession :

- d'une toux, à laquelle s'associe, d'emblée ou secondairement, une expectoration,
- d'au moins un signe fonctionnel ou physique orientant vers une atteinte respiratoire basse (dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents en foyer ou diffus),
- et d'au moins un signe général suggestif d'infection (fièvre, sueurs, céphalées, myalgies, arthralgies, mal de gorge ou rhume) (5).

- ◆ Une seconde étape est d'identifier au sein des infections respiratoires basses, celles qui s'accompagnent d'une atteinte parenchymateuse : s'agit-il d'une pneumonie ?

Sur un plan pratique, la distinction clinique, voire radiologique (6) entre pneumonie et bronchite aiguë est loin d'apparaître évidente au praticien (7-10), d'où les distorsions entre recommandations et pratique (11).

Le diagnostic de pneumonie est suggéré par l'association d'une fièvre élevée souvent d'apparition brutale à des symptômes respiratoires non spécifiques tels que la toux, l'expectoration, la dyspnée, la douleur thoracique (12, 13).

L'impression globale de gravité du tableau clinique est un élément en faveur du diagnostic de pneumonie.

Devant une symptomatologie d'infection des voies respiratoires inférieures, des scores prédictifs de pneumonie ont été proposés.

Deux ont été établis de façon prospective, mais n'ont pas été validés :

- association de toux, râles crépitants, fièvre > 37,8°C (14),
- association de toux grasse, polypnée > 25/mn, sueurs nocturnes, fièvre > 37,8°C, myalgies, absence de mal de gorge ou de rhinorrhée (15).

Un autre score prospectif (1134 patients) a lui, été validé sur deux autres séries prospectives (150 et 152 patients):

- association de fièvre > 37,8°C, tachycardie > 100, râles crépitants, diminution du murmure vésiculaire, absence d'asthme (16) (seul score validé).

Cependant, la valeur prédictive de ces scores apparaît faible (17), ce qui peut s'expliquer par la faible prévalence des pneumonies au sein des infections respiratoires basses et par la mauvaise reproductibilité inter-observateurs des résultats de l'examen clinique thoracique (18).

La présence de signes auscultatoires (râles crépitants) en foyer a une valeur prédictive positive et est corrélée à la présence d'anomalies radiologiques (5, 19, 20).

La valeur discriminative de la symptomatologie clinique serait en outre encore moins bonne chez le sujet âgé (chez qui notamment l'existence ou la perception des signes généraux et des douleurs devient sujette à caution), notamment chez les patients âgés de plus de 75 ans, et/ou atteints de comorbidité, et/ou vivant en institution (21, 22).

Dans la mesure où l'on admet que ce sont essentiellement les pneumonies qui relèvent d'une antibiothérapie, l'ensemble de ces données incite, en présence d'une infection respiratoire basse, au recours à la radiographie thoracique initiale (face et profil, en position debout) :

1) lorsque les données cliniques sont évocatrices du diagnostic de pneumonie (absence d'infection des voies aériennes supérieures, polypnée > 25/min, tachycardie > 100/min, température > 37,8°C, anomalies auscultatoires notamment râles crépitants en foyer) ;

2) 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.

Le diagnostic radiologique de pneumonie repose sur la présence d'une opacité parenchymateuse (6, 23, 24). Dans les formes typiques, on observe une opacité alvéolaire unique, à limites floues, de siège souvent sous-pleural, progressant vers une opacité systématisée lobaire, laissant parfois transparaître un bronchogramme aérien.

Parfois la sémiologie est moins évocatrice du fait de la multiplicité des foyers alvéolaires, d'un aspect intermédiaire trompeur pseudo-tumoral de l'opacité alvéolaire ou du caractère interstitiel et/ou diffus des opacités (au cours de certaines pneumonies virales ou à germes apparentés) ; dans de tels cas, l'origine infectieuse de ces opacités est suggérée par leur caractère récent et les signes cliniques d'accompagnement (début brutal, fièvre).

Les anomalies radiologiques peuvent apparaître de façon retardée vers la 72<sup>ème</sup> heure.

La pratique de clichés thoraciques permet également de rechercher des signes de complication de la pneumonie (épanchement pleural, excavation) et de détecter une maladie sous-jacente (néoplasie..).

**Tableau 1 :** Indication de la radiographie thoracique (3-5)

Radiographie initiale	Radiographie ultérieure (en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation clinique sous traitement bien suivi)
<p>1) pour le diagnostic positif de pneumonie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. en cas de suspicion clinique (absence d'infection associée des voies aériennes supérieures, polypnée &gt; 25/min, tachycardie &gt; 100/min, température &gt; 37,8°C, anomalies auscultatoires/râles crépitants en foyer)</li> <li>. sémiologie d'infection respiratoire basse et comorbidité, âge &gt; 75 ans ou vie en institution</li> </ul> <p>2) elle permet également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. la recherche d'une complication (épanchement pleural, excavation...)</li> <li>. d'une comorbidité (néoplasie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. recherche de complication</li> <li>. diagnostic initial erroné.</li> </ul>

- ◆ Le diagnostic de bronchite aiguë de l'adulte sain peut généralement être posé d'emblée mais compte tenu du manque de spécificité du tableau clinique, il importe de ne pas méconnaître une pneumonie.  
L'exacerbation aiguë d'une broncho-pneumonie chronique obstructive (BPCO) sort du cadre de ces recommandations (25).

**Tableau 2 : Signes et symptômes suggestifs des infections des voies respiratoires basses**

Signes <u>suggestifs</u> d'INFECTION DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES	Signes <u>suggestifs</u> de PNEUMONIE	Signes <u>suggestifs</u> de BRONCHITE AIGUE
Association ou succession de: - toux souvent grasse - au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse: dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents diffus ou en foyer - au moins un signe général suggestif d'infection: fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies, mal de gorge, "rhume".	- Fièvre > 37,8°C - Tachycardie > 100/min - Polypnée > 25/min - Douleur thoracique - Absence d'infection des voies respiratoires hautes - Impression globale de gravité - <u>Signes auscultatoires en foyer (râles crépitants).</u>  <u>Mais</u> symptomatologie trompeuse chez le sujet âgé, en cas de comorbidité ou de vie en institution.	- Fièvre inconstante, généralement peu élevée - Brûlure rétrosternale - Toux parfois précédée d'infection des voies respiratoires hautes  - Auscultation normale ou râles bronchiques diffus
	La radiographie confirme le diagnostic : présence d'une <u>opacité parenchymateuse</u>	

### 3. PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE DE L'ADULTE

La pneumonie est définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë. Elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extra-hospitalier ou si, à l'hôpital, elle survient au cours des 48 premières heures du séjour (26).

Il s'agit d'une affection commune et potentiellement grave [15% de mortalité globale dans une série hospitalière française (27) ; aux Etats-Unis 6ème cause de décès et première cause de décès d'origine infectieuse (12, 13)]. Les raisons de cette mortalité sont multiples :

- retard au diagnostic,
- mise en route du traitement,
- gravité immédiate de l'infection,
- pathologies associées,
- fragilité liée à l'âge,
- agent pathogène incriminé (pneumocoques),
- et beaucoup plus rarement staphylocoques, entérobactéries.

Chez l'adulte, la pneumonie est plus fréquente chez le sujet âgé et en cas de comorbidité associée chez ces patients, elle peut être plus sévère (28, 29).

Le groupe d'experts souligne la regrettable rareté de travaux contributifs en matière d'antibiothérapie des pneumonies communautaires en pratique générale de ville, qui explique la large part faite aux opinions d'experts (fondées sur des séries de patients hospitalisés) dans les recommandations publiées (26, 29-33). Le groupe d'experts rappelle que les recommandations antérieurement publiées (annexe 1) sont adaptées aux conditions écologiques de chaque région et au moment de leur établissement, ce qui explique leurs différences.

La stratégie diagnostique et thérapeutique des pneumonies communautaires doit tenir compte de :

- l'absence de tableau clinique ou radio-clinique permettant de prédire avec suffisamment de sensibilité et de spécificité le micro-organisme responsable au cours d'une pneumonie communautaire ;
- l'absence d'examen permettant d'obtenir, en pratique courante, un diagnostic microbiologique rapide et fiable ;
- l'absence de molécule actuellement recommandée permettant de couvrir l'ensemble des germes potentiellement en cause ;
- l'importance pronostique d'un traitement initial adapté et rapidement mis en oeuvre.

L'antibiothérapie des pneumonies communautaires repose sur un diagnostic de pneumonie aussi certain que possible ; elle est probabiliste par rapport au(x) pathogène(s) supposé(s), fondée sur des éléments liés à l'épidémiologie et au terrain. La réflexion sur l'antibiothérapie procède donc d'étapes successives :

- le diagnostic,
- les éléments de la décision de traiter le patient en ville,
- les éléments du "pari" étiologique,
- la connaissance de l'activité des traitements.

### 3.1. DIAGNOSTIC

Dans une forme typique, le diagnostic est aisé :

- signes fonctionnels :
    - toux (l'un des signes les plus fréquents),
    - dyspnée,
    - douleur thoracique,
    - expectoration parfois purulente ou hémoptoïque,
  - syndrome de condensation clinique,
  - syndrome infectieux avec fièvre (80% des cas) élevée, d'apparition brutale accompagnée de frissons.
- Cette symptomatologie typique n'est pas la plus fréquente, et la clinique est souvent incomplète et/ou trompeuse, notamment chez le sujet âgé, pouvant se limiter à une fièvre isolée, une toux fébrile. Il convient alors de prendre en compte les éléments cliniques qui permettent de différencier pneumonie et bronchite et confèrent donc sa valeur à la confirmation du diagnostic par la radiographie (Tableau 1).

L'absence de certitude diagnostique (clinique non formelle, radiographie normale) chez un sujet sain en bon état général conduit généralement à l'expectative thérapeutique sous surveillance. La même situation chez un patient débilité âgé, en institution, présentant des comorbidités pourrait justifier une décision antibiotique.

### 3.2. ÉLÉMENTS DE LA DÉCISION DE TRAITER EN VILLE : LA GRAVITE DE LA PNEUMONIE ET LES FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITÉ

En pratique de ville, devant une pneumonie communautaire, l'identification des patients à hospitaliser d'emblée et des patients pouvant clairement être traités au domicile repose sur la recherche et l'analyse de signes de gravité et de facteurs de risque de mortalité. Si la distinction entre ces deux situations est souvent cliniquement évidente, des critères objectifs permettant de justifier la décision à prendre sont proposés.

#### 3.2.1. Signes de gravité et facteurs de risque de mortalité

On rappellera encore une fois que la majorité des données proviennent d'études non réalisées en ville (admission aux urgences, secteurs d'hospitalisation parfois spécialisés tels que réanimation, pneumologie, maladies infectieuses...). De plus, les définitions des comorbidités, lorsqu'elles existent, sont souvent imprécises ou hétérogènes :

- âge,
- antécédents pulmonaires (maladie pulmonaire, BPCO, tabagisme actif),
- antécédents neurologiques (démence, perte de connaissance, trouble des fonctions supérieures),
- diabète,
- insuffisance rénale,
- antécédents cardiologiques (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique),
- antécédents hépatiques (hépatopathie, alcoolisme),
- immunodépression (hémopathie maligne, tumeur solide, VIH et SIDA, transplantation, asplénie),
- vie en institution,
- hospitalisation antérieure.

Des facteurs prédictifs de mortalité ont été identifiés en Amérique du nord par le groupe de Fine en 1990 (34) et ont conduit à la définition d'un score de mortalité tenant compte, en les pondérant, des éléments suivants :

- âge > 65 ans



- atteinte des fonctions supérieures,
- atteinte des fonctions vitales (PA systolique < 90 mmHg, pouls > 120/min, polypnée > 30/min),
- néoplasie associée,
- suspicion de pneumonie post-obstructive ou de déglutition,
- étiologie à risque élevé (*Staphylococcus aureus*, bacille à gram négatif).

L'existence d'une douleur d'origine pleurale paraît être un facteur de "bon" pronostic pour le calcul du score ; ceci pourrait être lié à un diagnostic précoce favorisé par la douleur. L'utilisation de ce score permettrait d'individualiser les patients à hospitaliser d'emblée du fait d'un risque élevé.

En ville cependant, certains paramètres peuvent faire défaut, rendant le calcul de ce score malaisé, ce qui en limite l'intérêt pratique. D'autre part, l'utilisation de ce score pourrait conduire à hospitaliser des malades au seul motif de leur âge > 65 ans. Le groupe d'experts considère que l'âge physiologique, bien plus que l'âge civil est en cause et n'a pas retenu la valeur de ce critère lorsqu'il est isolé.

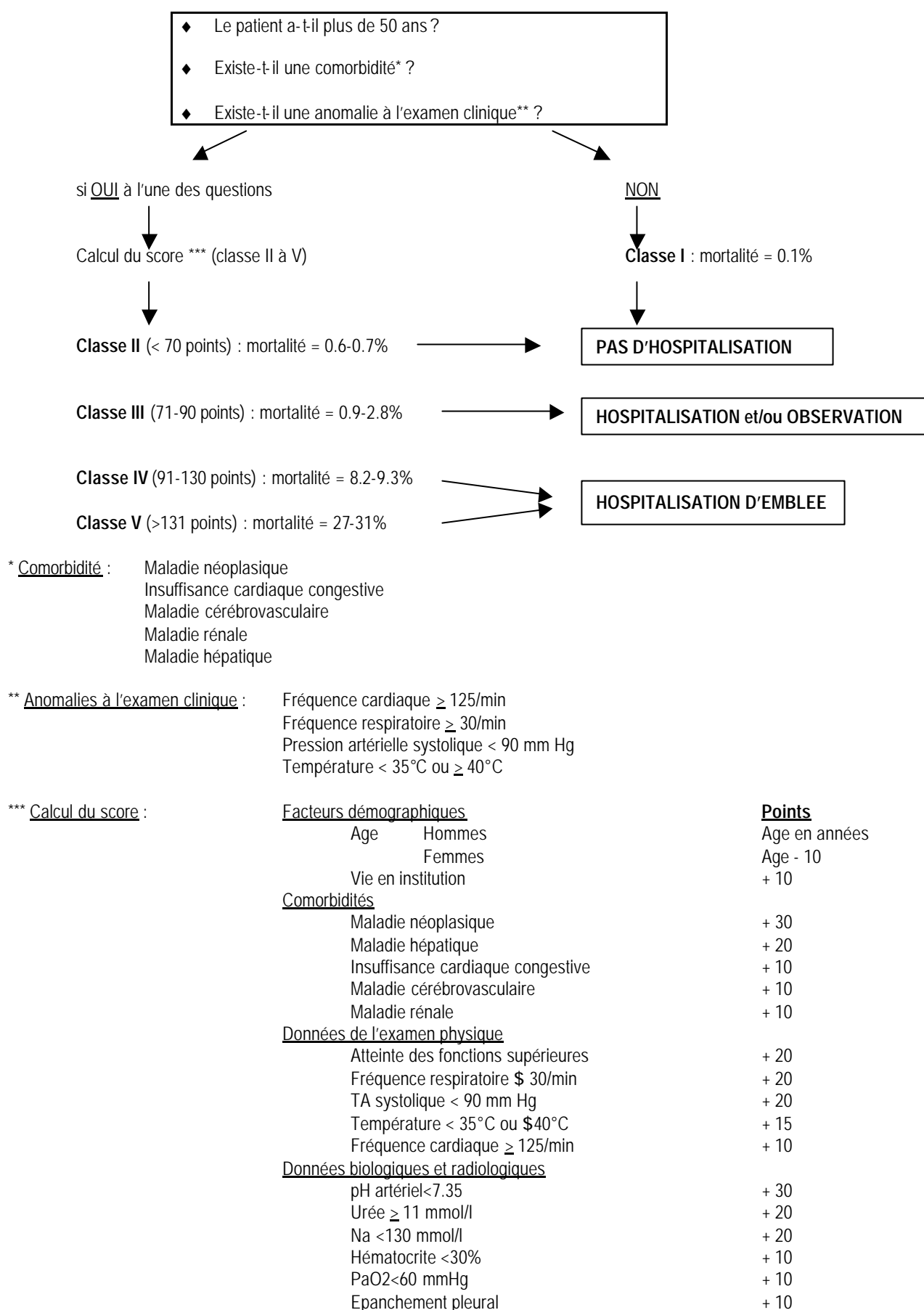
Les travaux de Fine et de ses collaborateurs en 1997 (35) ont permis d'identifier les patients ne relevant pas d'une hospitalisation mais d'un traitement ambulatoire. Ils ont établi et validé des règles prédictives du risque de décès à 30 jours regroupées en un score et basées sur les éléments suivants (figure 1) :

- âge,
- vie en institution,
- existence de comorbidités : maladie néoplasique (tout cancer excepté basocellulaire de la peau, actif au moment de la pneumonie ou diagnostiqué dans l'année), insuffisance cardiaque congestive (dysfonctionnement ventriculaire diastolique ou systolique documenté), maladie cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire), maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie), maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique) ;
- signes cliniques : atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience), fréquence respiratoire  $\geq 30$ /min, pression artérielle systolique <90 mm Hg, température <35°C ou  $\geq 40^\circ\text{C}$ , fréquence cardiaque  $\geq 125$ /min, ;
- données biologiques et radiologiques : pH artériel <7.35, urée  $\geq 11$  mmol/l, natrémie < 130 mmol/l, hémocrite < 30%, PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, présence d'un épanchement pleural.

Les auteurs individualisent 5 classes (I à V) de patients pour lesquelles il existe une corrélation directe avec la mortalité. C'est ainsi que les patients sans comorbidité, sans signe clinique de gravité sont classés en classe I à ne pas hospitaliser. Pour les autres patients le calcul du score permet de les classer selon le risque de mortalité :

1. les patients de classes I et II ont un risque de mortalité faible (de 0,1 à 0,7%), et les auteurs suggèrent une prise en charge en ambulatoire ;
2. les patients de la classe III ont un risque de mortalité peu important (de 0,9 à 2,8%), et les auteurs suggèrent une hospitalisation observatoire de courte durée, permettant en 24 à 72 heures, le diagnostic, le début du traitement, le contrôle d'une évolution initiale rapidement favorable ;
3. les patients de classe IV et V présentent un risque de mortalité important (8 à 31%) et doivent être hospitalisés d'emblée.

**Figure 1 : Modèle prédictif du risque de mortalité à 30 jours pour les patients avec pneumonie commu nautaire (35)**



D'autres comorbidités doivent être prises en compte dans l'évaluation du risque de mortalité :

- bronchopneumonie chronique avec trouble ventilatoire obstructif (BPCO) (36),
- diabète sucré non équilibré,
- état d'immunodépression chronique (corticothérapie par voie générale ou traitement immunodépresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, infection à VIH avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, SIDA, cachexie,...),
- drépanocytose,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année précédente (34, 37, 38).

### 3.2.2. Recommandations pratiques

En pratique et sur la base de la littérature, les experts considèrent que le choix de la prise en charge, ambulatoire ou à l'hôpital, d'un patient atteint de pneumonie, repose sur la recherche d'un signe de gravité.

La présence d'un des signe de suivants doit conduire à une hospitalisation d'emblée :

- atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience),
- atteinte des fonctions vitales :
  - PA systolique < 90 mmHg, pouls > 120/min,
  - fréquence respiratoire > 30/min,
  - température < 35°C ou > 40°C,
- suspicion de pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéobronchique,
- néoplasie associée (cancer actif ou diagnostiqué dans l'année) autre que basocellulaire.

L'hospitalisation peut également s'imposer en cas de :

- complications de la pneumonie (notamment suspicion d'épanchement pleural ou d'abcédation),
- conditions socio-économiques défavorables,
- inobservance prévisible,
- isolement, en particulier chez les personnes âgées.

En l'absence de signe de gravité, il faut identifier les comorbidités associées et les facteurs de risque de mortalité.

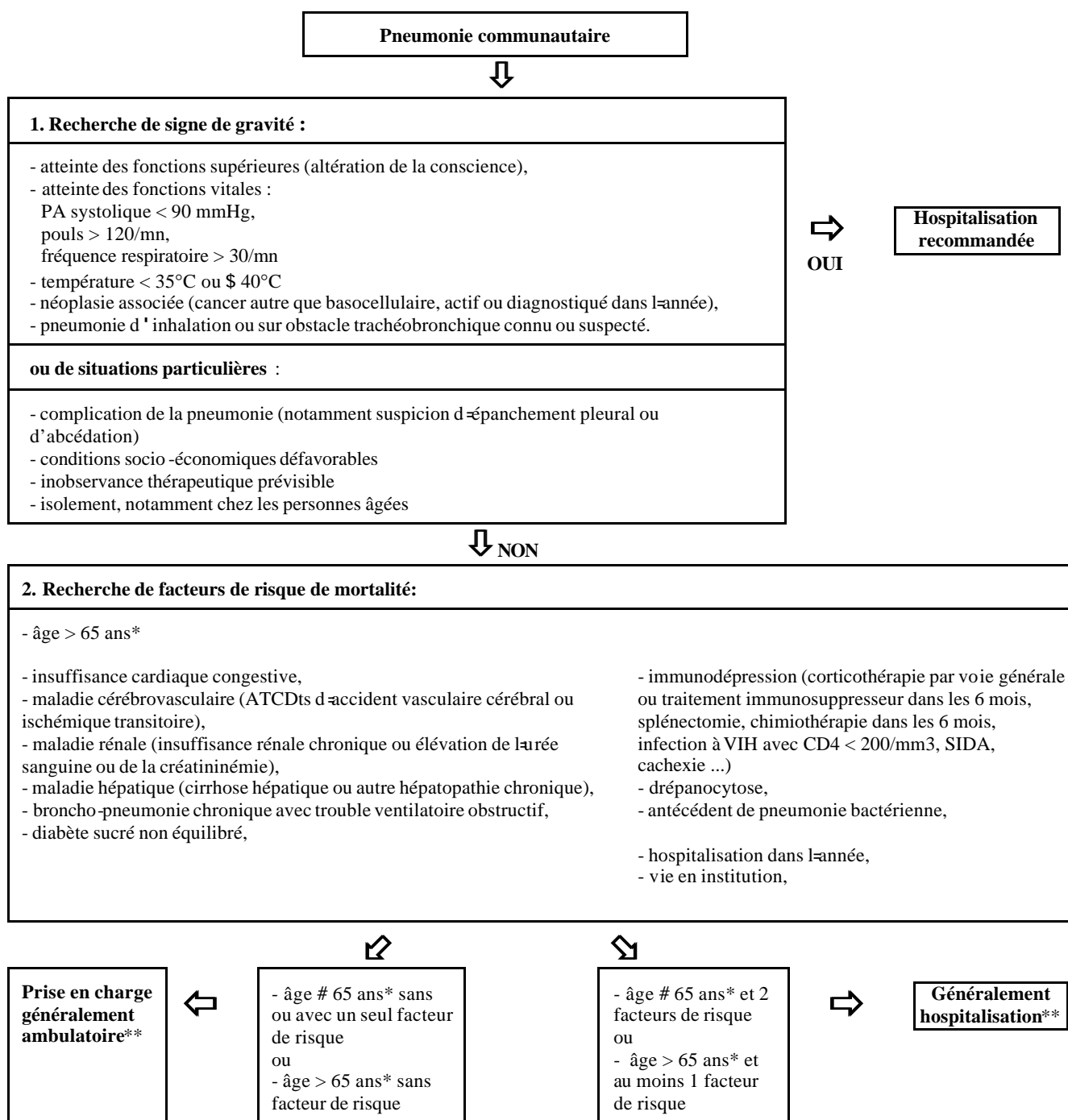
Leur incidence doit être évaluée en fonction de l'âge et de l'état physiologique :

- |  |   |
|--|---|
| - âge > 65 ans (l'âge physiologique bien plus que l'âge civil est à prendre en compte),                  | - broncho-pneumonie chronique avec trouble ventilatoire obstructif,   |
| - insuffisance cardiaque congestive,   | - 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 <sup>3</sup> , SIDA, cachexie...), |
| - maladie cérébrovasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire),      | - drépanocytose,  |
| - maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie), | - antécédent de pneumonie bactérienne,  |
| - maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique),                                | - hospitalisation dans l'année,   |
| - diabète sucré non équilibré,   | - vie en institution.   |

Il est considéré que les patients sans aucun de ces facteurs de risque ni signe de gravité ont un risque de mortalité faible et peuvent être pris en charge en ambulatoire. Il en est généralement de même pour les sujets de moins de 65 ans avec un seul facteur de risque.

L'annexe 4 propose des recommandations générales de prise en charge dans les situations les plus fréquentes, elles ne doivent cependant pas remettre en cause le "bon sens" clinique du praticien tenant compte de la nature de chaque facteur de risque. A titre d'exemple, un patient immunodéprimé, quel que soit son âge, appelle une grande vigilance.

**Figure 2:** Prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires



\* le groupe d'experts considère que l'âge physiologique bien plus que l'âge civil est à prendre en compte.

\*\* le groupe d'experts considère que le « bon sens » clinique du praticien tenant compte de la nature des facteurs de risque doit prédominer, notamment, en cas d'immunodépression.

### 3.3. PROBABILITÉS ÉTIOLOGIQUES

#### 3.3.1. Etiologie actuelle des pneumonies communautaires

Les études épidémiologiques cherchant à préciser l'étiologie des pneumonies communautaires mettent en évidence des incidences très variables des différents pathogènes en cause, suivant qu'elles sont effectuées en ville, à l'hôpital, en institution voire en milieu de soins intensifs.

La littérature n'apporte que des réponses incomplètes sur l'épidémiologie exacte des pneumonies communautaires en pratique extra-hospitalière (39-44).

Dans les séries hospitalières publiées en France, chez l'adulte, les pneumonies sont microbiologiquement documentées dans 40 à 84% des cas (41, 42).

- *Streptococcus pneumoniae* est le premier agent pathogène (30 à 47% des cas).
- *Mycoplasma pneumoniae* serait en deuxième position. Son incidence mal connue en France est de l'ordre de 7,4% en 1992. Il est plus fréquent chez l'adulte jeune où il serait sous-estimé (45).
- *Haemophilus influenzae* serait présent dans 5,5 à 22% des cas (5.5% chez le sujet sain). Cet important écart de fréquence est probablement lié aux biais de recrutement de certaines séries hospitalières, à des séries de faibles effectifs et aux méthodes de recueil bactérien. Globalement on peut distinguer deux situations différentes :
  - les pneumonies certaines avec hémocultures positives à ce germe : moins de 1% d'une série de 820 pneumonies (46). 92% des patients ont une comorbidité (pathologie pulmonaire chronique, grossesse, SIDA, cancer) (47) ;
  - les pneumonies probables survenant chez des sujets atteints de bronchopneumonies chroniques, où la culture des crachats est souvent positive, sans qu'on soit toujours en mesure de distinguer le germe de colonisation du germe ayant un véritable rôle pathogène. La raison est cependant, dans ce cas, de prendre en compte par excès *Haemophilus influenzae*.
- L'incidence de *Legionella pneumophila*, estimée à 7,4% en 1992 serait sous-évaluée en ville. Les facteurs de risque sont le tabagisme, les pathologies pulmonaires chroniques, l'immunodépression.
- L'incidence de *Chlamydia (pneumoniae et psittaci)* est estimée entre 5 et 10%.

Dans une étude canadienne menée chez des adultes suivis en ambulatoire et d'un âge moyen de 41 ans, les bactéries « atypiques », c'est-à-dire les bactéries à développement intracellulaire ou associé aux cellules, (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) sont responsables de 40% des pneumonies (dont *M. pneumoniae* : 23%, *C. pneumoniae* : 11%, *M. + C. pneumoniae* : 3,4%); *S. pneumoniae* n'est mis en évidence que dans 2% des cas. Cependant l'étiologie demeure indéterminée dans 48,3% des cas et toutes les méthodes disponibles pour détecter *S. pneumoniae* ne sont pas utilisées (45).

Les biais décrits pourraient être à l'origine d'une sous-évaluation du rôle des germes « atypiques » *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, et peut-être *L. pneumophila* en France et du rôle de *S. pneumoniae* au Canada.

L'étiologie virale (virus grippal, virus respiratoire syncytial, adéno-virus *para influenzae*) est évaluée entre 10 et 23% dans des séries hospitalières et 22 à 30% en ville (2).

Les autres pathogènes représentent en général moins de 5% des étiologies, quel que soit le terrain. Il s'agit de *Branhamella catarrhalis* dont l'incidence est limitée en France. Les staphylocoques ne s'envisagent guère que chez le petit enfant ou le vieillard, en état post-grippal. *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli* se retrouvent principalement chez les sujets âgés. *Pseudomonas aeruginosa* est un germe des malades immunodéprimés (SIDA, transplanté, patient en cours de chimiothérapie, mucoviscidose), et est plus souvent en cause dans des infections d'origine nosocomiale que communautaire. Le rôle des germes anaérobies n'est avancé que lors d'infections secondaires à des accidents (unique ou répétés) de déglutition ; leur incidence exacte est inconnue. Des associations de germes sont possibles, leur fréquence est non précisée, mais faible ; ce risque paraît majoré chez les sujets en institution.

On peut regretter que dans la littérature, les inventaires étiologiques ne soient pas mieux précisés par âge ou en fonction du terrain, les pneumonies à *M. pneumoniae* frappant plus souvent les adultes jeunes et les pneumonies à *H. influenzae* survenant plus particulièrement sur terrain tabagique ou bronchitique chronique.

En tout état de cause, cependant, *S. pneumoniae* demeure le germe à prendre prioritairement en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique.

### 3.3.2. Peut-on reconnaître cliniquement le micro-organisme en cause ?

C Aucun signe clinique ou radiologique n'a de valeur discriminante suffisante pour préciser, sur ces seuls arguments, le micro-organisme en cause (annexes 5 et 6) même si les études disponibles ont été réalisées essentiellement chez des patients hospitalisés et donc sélectionnés par leur gravité ou leurs co-morbidités, ou par l'échec d'une première antibiothérapie (48-56).

C Cependant, ces études illustrent clairement que :

- *S. pneumoniae* est l'agent étiologique le plus fréquent chez le sujet de plus de 40 ans et/ou ayant des comorbidités associées ;
- les bactéries "atypiques" et notamment *M. pneumoniae* doivent être prises en compte chez les sujets de moins de 40 ans, sans comorbidité, surtout s'ils présentent par ailleurs une infection des voies respiratoires supérieures et si l'infection a été acquise dans un contexte épidémique (2, 4, 41, 49-51, 54, 56-58) (annexe 7).

C L'examen microbiologique de l'expectoration n'est pas utile en pratique courante de ville, sa sensibilité et sa spécificité étant soumises à d'importantes variations (sensibilité : 15 à 100% - spécificité 11 à 100%) (59).

## 3.4. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Compte tenu de:

- l'absence de tableau clinique ou radiologique suffisamment sensible et spécifique pour prédire le micro-organisme responsable,
- l'absence d'examen permettant d'obtenir, en pratique courante, un diagnostic microbiologique rapide et fiable,
- l'absence de molécule permettant de couvrir l'ensemble des germes potentiellement en cause ayant un rapport bénéfice/risque favorable et un recul d'utilisation suffisant,
- l'importance pronostique d'un traitement initial adapté et rapidement mis en oeuvre,

l'antibiothérapie des pneumonies communautaires est probabiliste par rapport au(x) pathogène(s) supposé(s). Elle est fondée sur des éléments liés à l'épidémiologie microbienne générale et locale et au terrain.

Le choix du traitement doit également tenir compte de l'activité *in vitro* des antibiotiques utilisables.

### 3.4.1. Sensibilité de *S. Pneumoniae* aux antibiotiques

Le groupe d'experts rappelle qu'en raison de biais de recrutement ou de recueil des données dans les études disponibles (42, 60-62), peu d'entre elles sont contributives.

En France, suivant les modes de recueil de l'information, les résultats des systèmes de surveillance de la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques peuvent donner des résultats assez variables.

- En 1997, les données du Centre National de Référence des pneumocoques en France (60) montrent que le taux de pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline (pénicilline et  $\beta$ -lactamines) au cours de pneumonies de l'adulte est de 32% parmi les souches isolées par hémocultures (12% de sensibilité diminuée, 20% résistantes), et 34% parmi les souches isolées par d'autres prélèvements (12% de sensibilité diminuée, 22% résistantes).

La même année la synthèse des données issues des Observatoires Régionaux du Pneumocoque montrent que suivant les régions :

- le taux de pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline varie de 30 à 55 %,
- en moyenne 25,4 % sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (dont seulement 1,4 % sont résistants : CMI > 2 mg/l) et 17,9 % de sensibilité diminuée au céfotaxime (dont 0,3 % sont résistants) (104).

- En 2001, le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire estime globalement la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) à 52,7% chez l'enfant versus 39,8% chez l'adulte. Ces pourcentages de résistance varient selon les antibiotiques, les prélèvements et l'âge (106).
- en 1995, une étude française multicentrique (7 régions) menées en ville et à l'hôpital et présentant des critères d'exhaustivité et des critères méthodologiques satisfaisants (63-67), montre que sur 2630 souches de *S. pneumoniae* isolées à partir des voies respiratoires inférieures :
  - 36 % des souches sont de sensibilité anormale vis-à-vis de la pénicilline (27% de sensibilité diminuée et 9% résistantes) ;
  - 30% des souches sont résistantes à l'érythromycine et 80% au cotrimoxazole.
- Une autre étude prospective multicentrique française (68) a été menée chez des malades hospitalisés pour pneumonie entre 1991 et 1995 ; elle révèle des fréquences de résistance de *S. pneumoniae* isolé en culture :
  - de l'ordre de 11,4% vis-à-vis de la pénicilline, dont 6,3% pénicilline I et 5,1% pénicilline R,
  - et de 18,4% vis-à-vis des macrolides.
 Par contre, la présentation clinique, l'évolution sous antibiotique, le pronostic, ne permettent pas différencier les infections à pneumocoques sensibles ou résistants.
- Une étude multicentrique française plus récente a eu lieu de septembre 1998 à avril 2000, dans 49 centres hospitaliers (105). Elle a rassemblé 465 pneumonies à pneumocoque identifiées, dont 175 dans des hémocultures :
  - 46,2 % des pneumocoques ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G, dont 10,9 % sont résistants ;
  - 23,6 % ont une sensibilité diminuée à l'amoxicilline, dont 1,1 % sont résistants (25 souches ont une CMI à 2 mg/l, 4 souches ont une CMI à 4 mg/l, 1 souche une CMI à 8 mg/l) ;
  - 15 % ont une sensibilité diminuée au céfotaxime, dont aucun n'est résistant ;
  - 46,2 % sont résistants aux macrolides.

Il apparaît que :

- la fréquence des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline (CMI > 0.1 mg/l) provenant des voies respiratoires inférieures est élevée (au moins 30 à 40% chez l'adulte) ; elle est actuellement, encore en France, en augmentation ;
- la proportion de souches "résistantes" (CMI > 1 mg/l) est en augmentation par rapport aux souches intermédiaires ( $0,12 < \text{CMI} \leq 1 \text{ mg/l}$ ) ; de 30 à plus de 50% des pneumocoques de sensibilité diminuée sont "résistants" à la pénicilline ;
- la résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides et au cotrimoxazole est également préoccupante, et souvent associée à une résistance aux bêta-lactamines.

Dans ces conditions, il est utile de pouvoir identifier des critères prédictifs d'un risque élevé, chez un patient adulte, de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. A ce jour, ont été identifiés (69-72) :

- la prescription de bêta-lactamines et/ou une hospitalisation dans les trois mois précédents,
- le rôle du terrain par le biais d'une maladie chronique (bronchopathie chronique, cancer, splénectomie, infection par le VIH),
- le caractère nosocomial de la pneumonie,
- l'âge supérieur à 65 ans,
- la gravité initiale de l'affection.

Le taux de résistance du pneumocoque aux macrolides est globalement de 32% des souches isolées au cours des pneumonies ; il est de 58% et de 69% parmi les souches de sensibilité anormale à la pénicilline isolées respectivement par hémocultures et dans d'autres prélèvements. Ces chiffres confirment l'importance de la résistance croisée aux bêta-lactamines et aux macrolides.

Cette résistance croisée est retrouvée aussi pour le cotrimoxazole, ainsi que les cyclines, et le chloramphénicol, pour citer des antibiotiques moins utilisés.

En raison de fréquentes associations des mécanismes de résistance, la double résistance aux macrolides et aux bêta-lactamines est plus fréquente chez les sujets présentant des facteurs de risque de portage de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (71, 73).

### 3.4.2. Choix du traitement antibiotique

Les bêta-lactamines et les macrolides sont les médicaments de référence parmi lesquels se fait le choix thérapeutique de première intention, en dépit du fait qu'aucun ne puisse prétendre à l'efficacité absolue, du fait des résistances naturelles ou acquises.

La télithromicine est un antibiotique actif à la fois sur les pneumocoques (qu'ils soient ou non sensibles à la pénicilline et/ou aux macrolides), et sur les bactéries « atypiques ». Son activité sur *Haemophilus influenzae* est identique à celle des macrolides. Elle constitue une alternative aux deux traitements précédents.

Les quinolones actives sur les pneumocoques (lévofloxacine, moxifloxacine), pourraient constituer en théorie un traitement de première ligne idéal des pneumonies communautaires en raison de leur activité conjointe sur *S. pneumoniae* (qu'il soit ou non sensible à la pénicilline et/ou aux macrolides), sur les bactéries "atypiques", sur *H. influenzae*, mais aussi sur les entérobactéries. Cependant leur profil de tolérance, ainsi que les risques d'émergence rapide de résistance touchant les pneumocoques, mais aussi des entérobactéries, invite à réserver ces antibiotiques aux échecs des traitements de première intention ou chez les sujets à risque (107,111).

Ainsi les antibiotiques préconisés dans les recommandations françaises comme internationales ne peuvent prétendre à une efficacité de 100% dans toutes les situations. Le choix du traitement antibiotique doit prendre en compte une nécessaire gestion du risque d'échec en fonction du terrain et de la présentation clinique. Aussi le suivi clinique et la réévaluation de l'évolution d'un patient atteint de pneumonie sont recommandés.

### 3.4.3. Adulte sans facteur de risque ni signe de gravité relevant d'un traitement ambulatoire (annexes 1 et 2)

Chez l'adulte sans facteur de risque ni signe de gravité :

- ❑ l'amoxicilline est le traitement de référence des pneumonies à pneumocoque. Il ne semble pas que cette recommandation ait été mise en défaut dans le traitement des pneumonies communautaires à pneumocoque (32). D'une manière plus large, il semble d'ailleurs que les bêta-lactamines utilisées préférentiellement dans les pneumonies à *S. pneumoniae* n'aient jamais été l'objet d'échecs thérapeutiques, du fait de la résistance, lors du traitement de pneumonies communautaires à pneumocoque de sensibilité anormale à la pénicilline, y compris dans des formes sévères (72, 74).  
Doivent être utilisées, dans l'optique du traitement des pneumonies à pneumocoque, celles qui conservent, compte tenu de leur CMI sur les *S. pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques aux posologies préconisées, un index thérapeutique élevé; il s'agit tout particulièrement de l'amoxicilline par voie orale, lorsqu'elle est utilisée à la dose de 3 g/24 heures chez l'adulte.  
Sauf exception, des posologies encore supérieures ne sont pas justifiées dans le cadre d'infections respiratoires.
- ❑ les macrolides demeurent le traitement de référence des pneumonies à bactéries "atypiques" (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*), mais ne peuvent être considérés comme des traitements de première ligne dans toutes les pneumonies en raison de la résistance de *S. pneumoniae* à cette classe thérapeutique, qui atteint 30 à 50% chez l'adulte.  
En pratique, il apparaît que chez l'adulte jeune sans facteur de risque ni signe de gravité, les bactéries « atypiques » (mycoplasme, chlamydia) - naturellement résistantes aux bêta-lactamines et sensibles aux macrolides - représentent au moins 50% des cas (45, 68). Si *S. pneumoniae* peut être en cause, en l'absence des facteurs prédictifs de résistance précédemment décrits, il est sensible aux macrolides dans 70 à 80% des cas. Dans ce contexte, devant une pneumonie non grave, la prescription en première intention d'un macrolide est raisonnable.



- La télithromycine est une alternative aux deux traitements précédents. Il s'agit d'un traitement probabiliste couvrant les germes « atypiques » et l'ensemble des pneumocoques.

L'ensemble des données et l'expérience accumulée permettent de faire les remarques suivantes.

- Il n'y a pas de justification actuelle à l'utilisation systématique en ville de bêta-lactamines injectables (ceftriaxone - céfuroxime), au seul motif de l'évolution des résistances de *S. pneumoniae*.
- Compte tenu des germes en cause, l'utilisation d'association aminopénicilline - inhibiteur de  $\beta$ -lactamase n'est pas justifiée.
- Les antibiotiques suivants : cyclines, triméthoprim - sulfaméthoxazole, céphalosporines orales de première génération, ne sont pas recommandés en raison soit d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline, à redouter chez les sujets présentant des facteurs prédictifs d'un risque élevé de sensibilité diminuée du pneumocoque à la pénicilline, soit de l'absence d'activité sur les germes « atypiques » (céphalosporines, triméthoprim-sulfaméthoxazole).
- Les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération, qui conservent une activité potentielle *in vitro* sur les *S. pneumoniae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline (céfuroxime - axetil, cefpodoxime - proxetil, céfotiam - hexétil), ne sont cependant pas recommandées. En effet, elles sont inactives sur les pneumocoques résistants à la pénicilline ; de plus, les concentrations atteintes au niveau parenchymateux ne sont pas optimales et il est habituellement impossible d'en augmenter la posologie pour des raisons de tolérance ou de biodisponibilité, comme cela a pu être fait pour les aminopénicillines.
- Les quinolones actives sur les pneumocoques (lévofloxacine, moxifloxacine), pourraient constituer en théorie un traitement de première ligne idéal des pneumonies communautaires en raison de leur activité conjointe sur *S. pneumoniae* (qu'il soit ou non sensible à la pénicilline et/ou aux macrolides), sur les bactéries "atypiques", sur *H. influenzae*, mais aussi sur les entérobactéries. Cependant leur profil de tolérance, ainsi que les risques d'émergence rapide de résistances touchant les pneumocoques, mais aussi des entérobactéries, invite à réserver ces antibiotiques aux échecs des traitements de première intention.  
Le risque d'émergence n'a été qualifié de « rapide » qu'à Hong Kong (106). Même si la résistance de *S. pneumoniae* a bien été corrélée à la consommation de fluoroquinolones au Canada (107), la prévalence de la résistance en 2000 dans ce pays demeurait finalement basse (1.4%) (108). Aux USA, celle-ci demeure également basse (109, 110).
- Une étude récente, mais unique, suggère que la pristinaquine est efficace dans le traitement des pneumonies communautaires de l'adulte (75). Néanmoins, son efficacité clinique dans les pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline n'est que faiblement étayée, en dépit du maintien de l'activité antibactérienne *in vitro* sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et habituellement également résistant aux macrolides de référence. La pristinaquine pourrait être considérée comme un recours, par exemple en cas d'allergie à la pénicilline.
- 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.

#### 3.4.4. Adulte avec facteur de risque

Chez le sujet présentant des facteurs de risque mais sans signe de gravité, le choix de l'antibiothérapie est discuté individuellement et doit tenir compte de la nature et du nombre des facteurs de risque, de l'état clinique et des germes potentiellement responsables. En effet, d'autres pathogènes bactériens peuvent être mis en cause (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella*...).

sans perdre de vue que le risque du pneumocoque demeure au premier plan. En outre, le risque de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline est plus élevé chez les patients ayant certains facteurs de risque.

Le groupe d'experts ne peut proposer de recommandations précises, chaque cas devant faire l'objet d'une analyse individuelle, où trop de facteurs interviennent.

Cependant le choix de l'antibiotique peut se limiter à l'application des règles définies pour l'adulte sain (amoxicilline 3g/j) ou à l'élargissement à un traitement antibiotique à spectre plus large que celui de l'amoxicilline, en mono ou bithérapie, telles que l'amoxicilline-acide clavulanique ou certaines céphalosporines injectables de deuxième ou troisième génération ou les fluoroquinolones anti-pneumococciques.

A cet égard, il est utile de souligner que :

- l'amoxicilline - acide clavulanique utilisée par voie orale, doit être utilisée à la posologie en amoxicilline recommandée (amoxicilline 3 g/24 heures), ce qui permet la présentation de l'association amoxicilline-acide clavulanique spécialement destinée à cette indication (formulation "8/1", contenant huit fois plus d'amoxicilline que d'acide clavulanique) ;
- les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération, actives *in vitro* sur *S.pneumoniae* de sensibilité intermédiaire à la pénicilline, ne sont cependant pas recommandées, notamment car elles sont inactives sur les pneumocoques résistants à la pénicilline ; certaines céphalosporines présentent une formulation injectable et par conséquent délivrent dans l'organisme des quantités plus importantes d'antibiotiques (céfuroxime, ceftriaxone). Elles peuvent présenter un intérêt chez certains patients ;
- bien qu'ayant une activité antibactérienne élargie (à *Haemophilus influenzae* bêta-lactamase+, aux entérobactéries, etc...), les céphalosporines orales de deuxième et troisième génération qui conservent une activité potentielle *in vitro* sur les *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (céfuroxime - axétil, cefpodoxime - proxétil, céfotiam-hexétil) doivent être utilisées avec circonspection car elles sont inactives sur le pneumocoque pén-R ; d'autre part les quantités délivrées dans l'organisme après absorption orale et les index thérapeutiques sont limités ;
- parmi les fluoroquinolones, seules celles à activité anti-pneumococcique peuvent être utilisées (levofloxacin, moxifloxacin). Elles ne sont cependant pas recommandées en première intention du fait des incertitudes quant à leur tolérance et leur impact sur les résistances ;
- sauf cas exceptionnels, les associations d'emblée ne sont pas recommandées.

Ainsi en conservant un schéma classique tel que celui qui est préconisé dans un certain nombre de recommandations ainsi que dans le texte de la Conférence de Consensus SPILF de 2000, le pari thérapeutique fait chez un sujet ne présentant pas de signes de gravité, ainsi que le risque d'échec connu et accepté par le praticien renforcent la nécessité impérieuse d'une réévaluation du malade après 3 jours de traitement. La réévaluation doit être d'autant plus rapide que la situation clinique est sévère.

### 3.4.5. Voie d'administration

Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité et la tolérance des voies orales et injectables des antibiotiques. Les experts considèrent que la voie orale doit être privilégiée.

## 3.5. SURVEILLANCE ET DURÉE DU TRAITEMENT

Le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté. Un retard au traitement antibiotique peut avoir des conséquences sur le pronostic, en termes de complications ou de mortalité (76). Compte tenu du caractère probabiliste du traitement antibiotique initial, son efficacité doit être évaluée après trois jours de traitement.

Sous traitement efficace, l'amélioration clinique débute généralement avant la 48 - 72ème heure même si ce délai peut varier selon l'agent microbien responsable. Aussi, le traitement initial ne doit pas être modifié dans les 72 premières heures, sauf si survient une détérioration clinique importante.

- Chez le sujet sain, la fièvre dure 2 à 4 jours. L'apyrexie est plus rapidement obtenue dans le cas de pneumonie à *S. pneumoniae* que dans les autres cas (4). La toux s'améliore en 8 jours environ mais peut durer plus longtemps, notamment en cas de pneumonie à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* (28). Les râles peuvent persister plus de 7 jours dans 20 à 40% des cas.
- Les anomalies radiologiques régressent plus lentement (environ 4 semaines) que les signes cliniques (28). Le délai de normalisation est plus long avec certains germes (*Legionella*), chez le sujet âgé et à âge égal, chez le sujet avec comorbidité notamment bronchite chronique avec trouble ventilatoire obstructif (77).

Chez l'adulte sans facteurs de risque, en cas d'absence d'amélioration ou *a fortiori* d'aggravation clinique (signes fonctionnels, fièvre) après 3 jours de traitement bien suivi, une réévaluation clinique et radiologique est nécessaire, elle peut aboutir :

- soit à une modification du traitement, si l'absence d'amélioration est attribuée à un traitement anti-infectieux inapproprié :
  - le maintien d'une monothérapie en changeant de molécule de référence (macrolides] amoxicilline), est à privilégier chez l'adulte sans facteur de risque, si l'hypothèse d'un germe usuel est maintenue ;
  - plus rarement, peut être envisagé l'élargissement du spectre d'activité du traitement soit par l'adjonction d'un deuxième antibiotique (bithérapie : amoxicilline + macrolide), soit par le changement d'antibiotique au profit d'un nouvel antibiotique à spectre large (monothérapie : fluoroquinolone active sur le pneumocoque) ;
- soit à une hospitalisation en raison de l'apparition de signes de gravité ou pour cause d'échec thérapeutique lié à une aggravation, à la survenue d'une complication (empyème), à la persistance d'une porte d'entrée, à l'existence d'une localisation secondaire ou à un diagnostic initial erroné (infarctus pulmonaire, pneumonie d'hypersensibilité)...

En l'absence d'amélioration malgré les modifications thérapeutiques au 5-6ème jour, la règle est d'hospitaliser ; il peut s'agir :

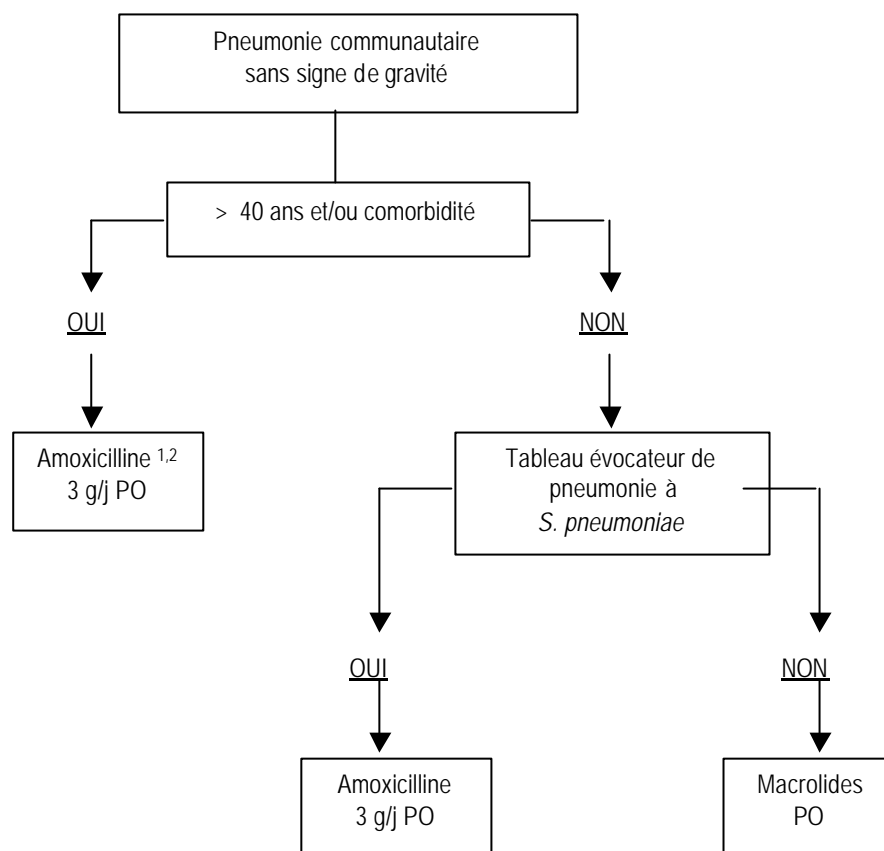
- d'une infection à germe inusuel (*Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*...),
- d'une évolution particulière de la pneumonie (pneumonie organisée) ,
- d'une étiologie non infectieuse.

#### Durée du traitement

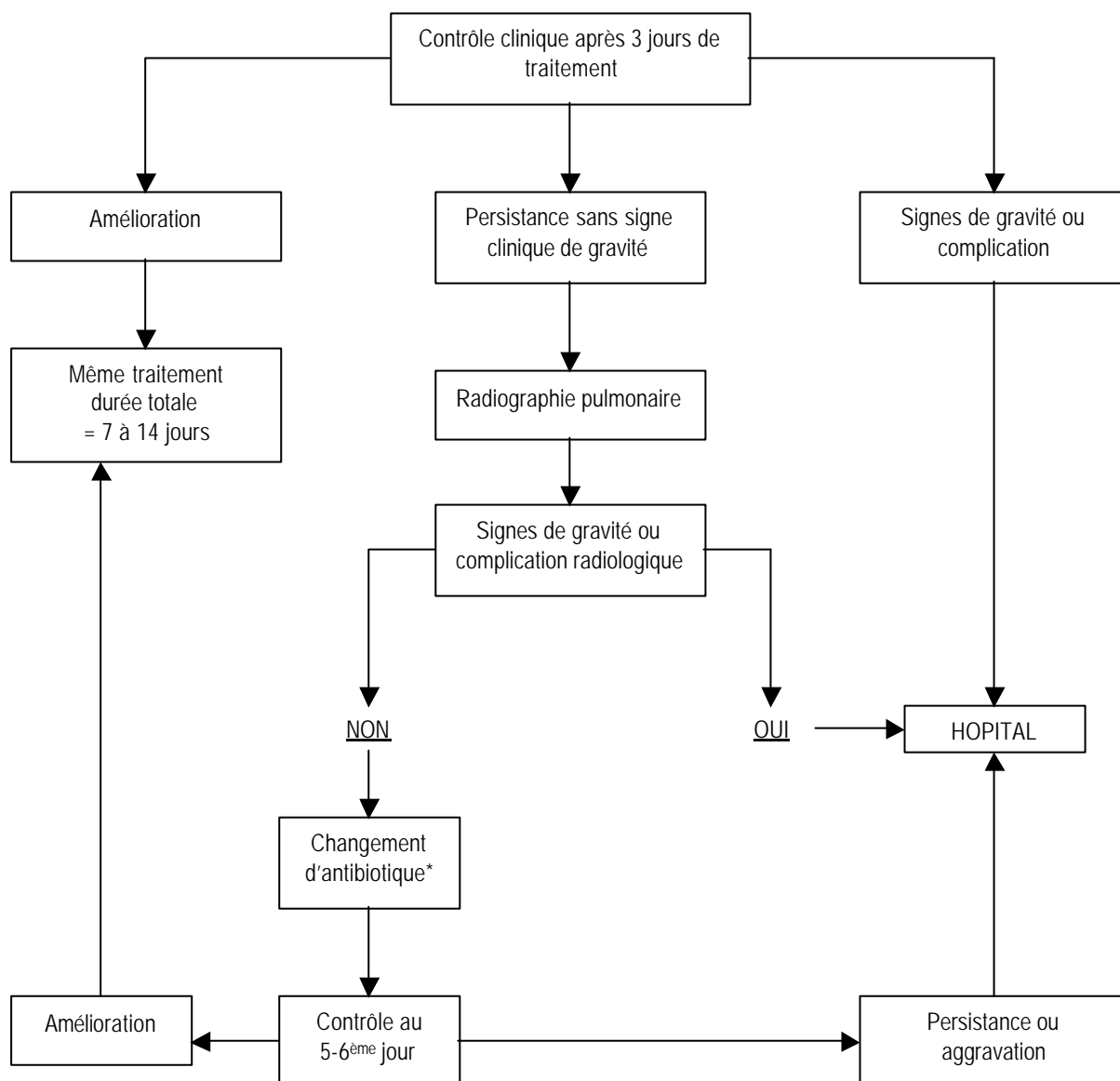
Il n'y a pas de données publiées permettant d'établir une durée précise de traitement.

Dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, les durées des traitements évalués varient de 7 à 14 jours, avec une majorité à 10 jours. Aussi, une durée de traitement de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne) est proposée en cas de pneumonie banale.

**Annexe 1 : Stratégie thérapeutique initiale au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité)**



**Annexe 2 : Stratégie thérapeutique secondaire au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité)**



\*amoxicilline macrolides ; plus rarement, soit bithérapie (amoxicilline + macrolide) soit antibiothérapie à plus large spectre : téliithromycine ou fluoroquinolone active sur le pneumocoque.

### Annexe 3 : Facteurs de risque au cours des pneumonies communautaires (Recommandations publiées)

SPILF Consensus Lille, 1991 (26)	British Thoracic Society 1993 (33)	American Thoracic Society 1993 (29)	SPILF 1995 (32)	South African Pneumology Society 1996 (30)	Infectious Diseases Society of America 1998 (13)	European Study on Community Acquired Pneumonia committee (1998) (31)
<p>- <u>Age &gt; 65 ans</u></p> <p>- <u>Pathologie associée</u> (insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale)</p> <p>- <u>immuno-dépression</u></p> <p>- <u>Etiologie à risque:</u> staphylococcie, troubles de la déglutition, obstacle bronchique connu</p>	<p>- Age <math>\geq</math> 60 ans</p> <p>- Fréquence respiratoire <math>\geq</math> 30 bat/mn*</p> <p>- PAD <math>\geq</math> 60 mmHg*</p> <p>- Maladie sous jacente</p> <p>- Confusion mentale</p> <p>- Fibrillation auriculaire</p> <p>- Atteinte multilobaire</p> <p>- Urée <math>\geq</math> 7 mmol/L*</p> <p>- Sérum Albumine <math>&lt;</math> 35g/L</p> <p>- Hypoxémie PaO<sub>2</sub> <math>\geq</math> 60 mmHg</p> <p>- Leucopénie GB <math>\geq</math> .10<sup>9</sup>/L</p> <p>- Hyperleucocytose <math>\geq</math> 20.10<sup>9</sup>/L</p> <p>- Bactériémie</p> <p>* si présence de 2 ou 3 de ces signes: hospitaliser en USI</p>	<p>- <u>Age &gt; 65 ans</u></p> <p>- <u>Comorbidité:</u></p> <p>. BPCO incluant mucoviscidose et bronchiectasie</p> <p>. diabète sucré</p> <p>. insuffisance rénale chronique</p> <p>. insuf. cardiaque congestive</p> <p>. hépatopathie chronique</p> <p>. hospitalisation antérieure dans l'année</p> <p>. suspicion d'inhalation (gastrique ou sécrétions oropharyngées)</p> <p>. altération de la conscience</p> <p>. splénectomie</p> <p>. alcoolisme, dénutrition</p> <p>- <u>Signes cliniques:</u></p> <p>. fréquence respiratoire <math>\geq</math> 30 bat/mn</p> <p>. PAD <math>\geq</math> 60 ou PAS <math>\geq</math> 90 mmHg</p> <p>. température <math>\geq</math> 38.3°C</p> <p>. localisation extrapulmonaire (arthrite septique, méningite..)</p> <p>. confusion ou diminution du niveau de conscience</p> <p>- <u>Signes paracliniques</u></p> <p>. GB <math>\geq</math> 4 .10<sup>9</sup>/L ou <math>&gt;</math> 30.10<sup>9</sup>/L ou PN <math>&lt;</math> 1.10<sup>9</sup>/L</p> <p>. PaO<sub>2</sub> <math>&lt;</math> 60 mmHg ou PaCO<sub>2</sub> <math>&gt;</math> 50 mmHg sous air ambiant</p> <p>. nécessité de ventilation assistée</p> <p>. altération de la fonction rénale: créatinine sérique <math>&gt;</math> 1.2 mg/dl ou urée <math>&gt;</math> 20 mg/dl (<math>&gt;</math> 7 mmol/L)</p> <p>. signes radiologiques tels qu'une atteinte multilobaire, la présence d'une cavité, d'un épanchement pleural, étendue des lésions</p> <p>. hémocrite <math>&lt;</math> 30%,</p> <p>. hémoglobine <math>&lt;</math> 9</p> <p>. autres signes de sepsis ou de dysfonctionnement d'organe (acidose..)</p>	<p>- <u>Age &gt; 65 ans</u></p> <p>- <u>Comorbidités associées:</u></p> <p>. diabète sucré mal équilibré</p> <p>. insuffisance rénale</p> <p>. insuffisance respiratoire, BPCO</p> <p>. insuffisance cardiaque congest.</p> <p>. hospitalisation antérieure dans l'année</p> <p>. vie en institution</p> <p>. alcoolisme</p> <p>. drépanocytose</p> <p>- <u>Immunodépression:</u></p> <p>. corticothérapie prolongée par voie générale</p> <p>. chimiothérapie anticancéreuse dans les 6 derniers mois</p> <p>. splénectomie</p> <p>. séropositivité à VIH</p> <p>- <u>Etiologie à risque</u></p> <p>. Post grippale</p> <p>. Déglutition</p> <p>. Facteurs d'inhalation</p> <p>. Pneumonie sur obstruction</p>	<p>- <u>Age &gt; 60 ans</u></p> <p>- <u>Comorbidités:</u> maladie cardio-respiratoire chronique, rénale, hépatique, diabète sucré</p> <p>- <u>signes indiquant une atteinte sévère:</u> cyanose, confusion ou altération de la conscience, PA basse (PAS <math>&lt;</math> 90 mmHg ou PAD <math>&lt;</math> 60 mmHg), tachypnée <math>&gt;</math> 30 batt. / min, Température élevée <math>&gt;</math> 38.3°C, atteinte multilobaire, complications septiques, signes paracliniques de sévérité.</p>	<p>- Age</p> <p>- alcoolisme</p> <p>- néoplasie active</p> <p>- immunodépression</p> <p>- maladie neurologique</p> <p>- insuffisance cardiaque congestive</p> <p>- diabète sucré</p> <p>- antécédent de pneumonie</p> <p>- pneumonie à staphylocoque aureus</p> <p>- pneumonie sur obstacle</p> <p>- pneumonie d'inhalation</p> <p>- Voir score de Fine 1997</p>	<p>Facteurs de risque de survenue de pneumonie et de gravité :</p> <p>- âge <math>&gt;</math> 65 ans</p> <p>- vie en institution</p> <p>- alcoolisme</p> <p>- comorbidité :</p> <p>bronchopneumonie obstructive, maladie cardiovasculaire, maladie neurologique, diabète sucré, maladie hépatique ou rénale chronique, infection virale récente</p> <p>- hospitalisation antérieure dans l'année précédente ou dans les 2-4 semaines précédentes</p> <p>- traitement récent avec pénicilline ou autre antibiotique</p> <p>- inhalation.</p>

**Annexe 4 : Traitement des pneumonies non sévères en ambulatoire (Recommandations publiées)**

British Thoracic Society. 1993 (33)	American Thoracic Society. 1993 (29)	SPILF 1995 (32)	South African Pneumology Society 1996 (30)	Infectious Diseases Society of America 1998 (13)	European Study on Community Acquired Pneumonia Committee 1998 (31)
<p>Pneumonie non sévère d'étiologie non connue (hospitalisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oral &gt; IV</li> <li>- aminopénicilline (amoxicilline 500mg x3 po ou ampicilline 500mg x4 IV)</li> <li>ou</li> <li>- benzylpénicilline (1.2g IV)</li> <li>ou, si allergie:</li> <li>- erythromycine (500mg po ou IV x4/j)</li> <li>ou céphalosporine de 2ème ou 3ème génération</li> </ul> <p><u>NON:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. sulfonamides et tétracyclines</li> <li>. quinolones</li> <li>. céphalosporines orales</li> </ul>	<p><u>En ambulatoire</u></p> <p><u>1. &lt;60 ans, sans comorbidité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- macrolide (érythromycine, clarythromycine, azithromycine si intolérance et chez le fumeur)</li> <li>- tétracycline sinon.</li> </ul> <p><u>2. &gt;60 ans ou avec comorbidité</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- céphalosporine de 2ème génération</li> <li>ou</li> <li>- TMP-SMX</li> <li>ou</li> <li>- \$lactamine + inhibiteur \$lactamase</li> <li>ou</li> <li>- érythromycine ou autre macrolide si légionellose</li> </ul>	<p><u>- En première intention :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. amoxicilline 3g/j</li> <li>ou</li> <li>. macrolides ayant l'AMM dans cette indication.</li> </ul> <p><u>- NON :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. aminopénicilline + inhibiteur \$lactamase</li> <li>. céphalosporines</li> <li>. TMP-SMX</li> <li>. fluoroquinolones</li> </ul>	<p><u>1. &lt;60 ans, sans comorbidité:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>En ambulatoire :</u></li> <li>. procain pénicilline IM (une fois) puis amoxicilline orale ;</li> <li>- <u>Hospitalisé:</u></li> <li>. pénicilline parentérale ou amoxicilline;</li> <li>. alternatives: tétracycline ou macrolide.</li> </ul> <p><u>2. &gt;60 ans ou avec comorbidité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- céphalosporine de 2ème génération</li> <li>- alternative : amoxicilline/clavulanate</li> </ul> <p><u>Durée:</u> incertaine</p> <p>5-10 jours pour infections usuelles ; 14 j pour <i>M. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i>, <i>Legionella</i>. Plus long si sévère ou comorbidité.</p>	<p><u>En ambulatoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choix préférentiel pour tous les patients : macrolides, fluoroquinolones ou doxycycline ;</li> <li>- alternatives :</li> <li>amoxicilline/clavulanate, certaines céphalosporines de deuxième génération.</li> </ul>	<p><u>En ambulatoire</u></p> <p><u>-1. Choix préférentiel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aminopénicilline</li> <li>- alternatives : tétracycline, céphalosporines orales, quinolones de troisième génération, spectrogramines orales, macrolides.</li> </ul> <p><u>- 2. Cas particuliers</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si jeune, non sévère et épidémie de <i>M.pneumoniae</i>: macrolide</li> <li>- si maladie respiratoire, <i>H.influenzae</i> \$lactamase+, ou si traitement récent ou échec d'aminopéni-cilline :</li> <li>. aminopénicilline + inhibiteur \$lactamase</li> </ul>

TMP-SMX : triméthoprime – sulfaméthoxazole

# **Annexe 5 : Reconnaissance clinique du micro-organisme en cause dans les pneumonies communautaires**

Auteur (ref)	HELMS (51)			PONKA (54)			GRANADOS (50)		WOODHEAD (56)			FARR (49)		
<i>Micro-organisme</i>	<i>S.pneum</i>	<i>Legionn.</i>	<i>Mycop.</i>	<i>S.pneum</i>	<i>Mycop.</i>	<i>Virus</i>	<i>S.pneum</i>	<i>Legionn.</i>	<i>S.pneum</i>	<i>Legionn.</i>	<i>Mycop.</i>	<i>S.pneum</i>	<i>Mycop.</i>	<i>Autre</i>
(n)	(23)	(14)	(20)	(50)	(55)	(50)	(37)	(32)	(83)	(79)	(62)	(142)	(73)	(78)
Age (ans)	45	52	34	55	20	19	61	47	52	53	34	54	33,7	53
Mal s/jacente	48%	57%	40%	75%	12%	20%	72%	56%	59%	35%	19%			
Délai premiers symptômes - admission	2.9	4.5	12.6	5.1	8.4	5.9	4	5	5	7	13	6	10.6	7.1
Antibiothérapie préalable				0%	64%	24%	35%	90%	31%	53%	79%	22%	84%	47%
I.V.A. supérieures	52%	0%	40%	12%	48%	54%			21%	14%	40%			
Températures	38°8	39°2	38°2	39°	38°4	38°5			≥39°: 25%	≥39°: 72%	≥39°: 15%			
Confusion	0%	26%	0%				14%	25%	25%	43%	2%			
Crépitations				94%	72%	66%	84%	84%	73%	86%	75%			
Douleur thoracique							73%	50%				72%	45%	51%
Crachats rouillés												22%	1%	14%

*S.pneum*: *Streptococcus pneumoniae*,

*Legionn.*: *Legionella pneumophila*,

*Mycop.*: *Mycoplasma pneumoniae*

IVA : Infections des voies aériennes



**Annexe 5** (suite): Reconnaissance clinique du micro-organisme en cause dans les pneumonies communautaires

Auteur (ref)	FANG (48)				KAUPPINEN (52)	
germe	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Hémophilus I.</i>	<i>Legionnella</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>
(n)	(55)	(39)	(24)	(22)	(13)	(24)
Age (ans)	65	62	63.3	63.3	53.2	62.2
Mal s/jacente	74%	74%	67%	50%	69%	37%
Prodromes viraux	27%	39%	29%	37%		
Température > 40°C	6%	5%	21%	5%	0%	0%
Frissons	58%	35%	42%	53%		
Confusion	15%	13%	22%	38%	0%	8%
“Condensation pulmonaire”	35%	21%	33%	32%		
Douleur thoracique	46%	33%	14%	32%	46%	25%
Toux	94%	100%	79%	76%	76%	79%
Dyspnée	67%	66%	50%	50%	54%	33%

*S.pneumoniae*: *Streptococcus pneumoniae*,

*C. pneumoniae*: *Chlamydia pneumoniae*

*Haemophilus i.*: *Haemophilus influenzae*

**Annexe 6 : Reconnaissance radiologique du micro-organisme en cause dans les pneumonies communautaires**

Auteur (ref)	MAC FARLANE (78)				
Micro-organisme (n)	<i>S. pneumoniae</i> avec bactériémie (31)	<i>S. pneumoniae</i> sans bactériémie (60)	<i>Legionnella</i> (49)	<i>Mycoplasma</i> (46)	<i>Chlamydia</i> (10)
Opacité homogène	81%	70%	82%	50%	60%
Un seul lobe atteint	35%	75%	81%	48%	60%
Atteinte \$ 2 lobes	65%	25%	39%	52%	40%
Epanchement pleural	52%	23%	24%	20%	20%
Collapsus pulmonaire	26%	25%	37%	26%	20%
Adénopathie médiastinale	0%	0%	0%	22%	0%
Excavation	6%	3%	1%	0%	10%

Auteur	HELMS (51)		
germe (n)	<i>S. pneumoniae</i> (23)	<i>Legionnella</i> (14)	<i>Mycoplasma</i> (20)
Un seul lobe atteint	78%	79%	60%
Atteinte \$ 2 lobes	22%	21%	35%
Atteinte bilatérale	17%	21%	35%
Epanchement pleural	9%	21%	20%

Annexe 7: Sémiologie d'admission des pneumonies selon l'étiologie

Pneumonies dues à <i>Streptococcus pneumoniae</i>									Pneumonies dues à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>					
Auteur	HELMS (51)	PONKA (54)	WOODHEAD (56)	LEHTOMAKI (4)	FARR (49)	GRANADOS (50)	LEOPHONTE (57)	MOINE (41)	HELMS (51)	PONKA (54)	WOODHEAD (56)	LEHTOMA KI (4)	FARR (49)	MANSEL (58)
Nb (pts)	23	50	83	19	142	37	210	43	20	50	62	15	73	148
Age	45	55	52	conscrits	54.2	61	59	55	34.3	20	34	conscrits	33.7	< 40 ans (90% des cas)
Maladie s/jacente	48%	76%	59%			73%		65%	40%	12%	19%			15.5%
Délai 1ers symptômes/ admission	2.9	5.1	5	2.5	6	4		3.7	12.6	8.4	13	3.3	10.6	
Antibio- thérapie préalable			31%		22%	35%				64%	79%		84%	
I.V.A. sus		12%	21%	7%				7%	40%	48%				>52%
Tempéra- ture	38°8	39°C		39°2				39°4	38°2	38°4		38°8		\$ 37°7 (85% des cas)
Tempéra- ture# 37°8		6%					< 8%			30%				
Crépitan- ts		94%	73%			84%	64%			72%	75%	60%		26%
Douleur thoracique			72%	26%	72%	73%		26%			38%		45%	25%
Crachats rouillés					22%			9%					1%	

I.V.A. sup: infection des voies aériennes supérieures

## 4. BRONCHITE AIGUE DE L'ADULTE SAIN

C La bronchite aiguë est définie par une inflammation aiguë des bronches et des bronchioles chez un sujet sain.

C Il s'agit d'un diagnostic très fréquemment porté et qui entraîne un grand nombre de prescriptions d'antibiotiques [en France environ 90% des bronchites aiguës sont traitées par antibiotiques (9)]. Or si les étiologies infectieuses sont multiples, l'origine virale paraît très largement prédominante ; l'évolution spontanée est pratiquement toujours favorable. Enfin il n'y a pas de démonstration claire de l'intérêt des antibiotiques.

C Le groupe d'experts a limité son champ de travail aux bronchites aiguës de l'adulte sain.

La littérature ne permet ni d'identifier ni de valider les facteurs de risque au cours des bronchites aiguës. Ainsi, à défaut, le groupe de travail propose d'extrapoler aux bronchites aiguës les principaux facteurs de risque identifiés pour les pneumonies communautaires. Cette extrapolation n'est pas validée par la littérature mais par la pratique quotidienne.

Ce qui n'est pas un sujet sain :

- le sujet ayant une pathologie respiratoire chronique : bronchite chronique avec troubles ventilatoires obstructifs, asthme, insuffisance respiratoire, emphysème, bronchiectasie, mucoviscidose ;
- le sujet ayant une comorbidité associée : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, pathologie néoplasique, immunodépression, cirrhose hépatique ;
- le sujet âgé dont l'état physiologique est altéré.

Sont en revanche assimilées aux bronchites aiguës du sujet sain :

- les bronchites aiguës du sujet tabagique,
- les exacerbations aiguës du bronchitisme chronique, tabagique ou non, sans trouble ventilatoire obstructif.

### 4.1. INCIDENCE DES BRONCHITES AIGÜES (BA)

Dans les pays industrialisés, l'incidence annuelle est évaluée entre 2 et 18 % (79-82).

65 % à 90 % des patients ayant une bronchite aiguë reçoivent des antibiotiques (79, 80).

En France, le chiffre de 10 millions de bronchites aiguës par année est souvent avancé, avec une incidence de 16 à 17 /100 personnes par an, dont 70 à 90 % reçoivent des antibiotiques (83, 84).

### 4.2. EPIDEMIOLOGIE

**50 à 90 % des bronchites aiguës du sujet sain ont une étiologie virale** (81, 85, 86). Les virus en cause sont les suivants : Virus Influenza, AdénoVirus, Virus Respiratoire Syncytial (VRS) [retrouvé aussi chez l'adulte et même le sujet âgé (81)], Myxovirus, Rhino Virus (la bronchite est alors très souvent précédée d'une atteinte des voies aériennes supérieures) (87).

Sont moins souvent mis en cause les coronavirus, le virus de la rougeole ou l'Herpès simplex.

Les seules bactéries reconnues pour contribuer de façon significative à l'apparition de bronchite aiguë sont *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, et *Bordetella pertussis*, en soulignant que 10 à 15 % des coqueluches surviennent chez l'adulte et que cette fréquence est probablement en augmentation (80, 81, 86).

D'autres bactéries : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et à un moindre degré en France, *Branhamella catarrhalis*, sont impliquées dans d'autres infections respiratoires basses que la bronchite aiguë (notamment au cours des pneumonies ou des exacerbations de bronchites chroniques).

Leur implication comme agent causal des bronchites aiguës n'est pas démontrée, même si cette éventualité est fréquemment rapportée (80, 81, 86, 88).

### 4.3. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de bronchite aiguë est purement clinique, et repose sur l'observation de signes et symptômes banals.

Parfois la toux est précédée pendant quelques jours par des signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (10 à 30 %) (87). Il peut y avoir un continuum entre les infections des voies respiratoires supérieures et les infections des voies respiratoires basses. La bronchite aiguë peut donc ainsi paraître compliquer une rhinopharyngite, une laryngite, une trachéite et peut s'accompagner d'une bronchiolite voire de quelques foyers d'alvéolite, circonscrits accompagnant la bronchopathie (89). La toux qui peut rester sèche [50 % des cas (86)] devient dans d'autres cas plus ou moins rapidement productive.

L'expectoration, claire au début, peut devenir purulente. L'apparition de cet aspect ne peut être considéré comme corrélé à une surinfection bactérienne. (81, 86, 90) - mais correspond plus à une intense nécrose épithéliale (53). La fièvre généralement peu élevée n'est pas toujours présente (en tout cas chez l'adulte).

On note également, une sensation de brûlure rétrosternale voire de douleur thoracique satellite de la toux et éventuellement de la dyspnée.

La durée d'incubation varie suivant les agents causals de quelques jours pour les virus, jusqu'à 3 semaines pour mycoplasme et *Chlamydia*.

L'examen clinique pulmonaire est normal ou montre la présence de quelques râles bronchiques.

Devant la simplicité du tableau clinique et son absence de spécificité, la démarche diagnostique du praticien est :

- d'identifier le contexte : terrain et facteurs de risque,
- de ne méconnaître ni une atteinte parenchymateuse ni une infection bactérienne haute ni un risque potentiel d'évolution compliquée, d'où la règle du recours à la radiographie thoracique en cas de suspicion clinique de pneumonie ou lorsque la pneumonie ne peut être exclue dans un contexte de sémiologie de l'infection respiratoire basse peu évocatrice de pneumonie, mais avec un risque potentiel d'évolution compliquée (comorbidité, âge > 75 ans, vie en institution).

### 4.4. EVOLUTION SPONTANEE - RISQUE DES BRONCHITES AIGÜES NON TRAITEES.

La guérison clinique spontanée est observée dans la majorité des cas en une dizaine de jours. Les résultats d'essais cliniques comportant un bras placebo ne montrent pas d'évolution défavorable, y compris lorsque le suivi est suffisamment prolongé (91, 92) En pratique, la littérature ne met pas en évidence de risque lié à la non prescription d'antibiotique, en cas de diagnostic de bronchite aiguë chez un sujet sans facteurs de risque.

L'expectoration ne dure pas en général au delà de 10 jours dans les essais. La durée de la toux peut être très variable, 5 à 10 jours dans la plupart des cas, 2 à 3 semaines dans 50 % des cas (93), voire plusieurs mois en particulier en cas de coqueluche.

### 4.5. SURINFECTION BACTERIENNE.

Les infections virales des voies respiratoires favorisent la colonisation des voies aériennes hautes et basses par des bactéries pathogènes (90) (pneumocoques - *Haemophilus influenzae*). La démonstration qu'une telle colonisation peut être responsable de surinfection bactérienne chez le sujet sain n'est pas faite.

La littérature n'apporte pas de critères diagnostiques décisifs pour identifier une surinfection.

**L'apparition d'une expectoration purulente lors d'une bronchite aiguë du sujet sain n'est pas synonyme de surinfection bactérienne ;** la fièvre persistante au delà du septième jour est souvent citée comme un argument en faveur.

La démonstration qu'un traitement antibiotique prévient les surinfections n'est pas faite.

## **4.6. ANTIBIOTHERAPIE**

### **4.6.1. Efficacité**

A ce jour on peut identifier 12 essais cliniques d'antibiotiques (cyclines, érythromycine, cotrimoxazole, céfuroxime-axétil) dont 10 contre un placebo (79, 82, 91-97, 101) et 2 contre un médicament non antibiotique- en l'occurrence un  $\beta$ -2 mimétique (98, 99) (annexes 8 et 9). Aucun essai ne permet de mettre clairement en évidence un avantage de l'antibiotique par rapport au placebo ni sur l'évolution de la maladie ni dans la survenue de complications.

Les antibiotiques n'ont pas démontré d'avantage par rapport au placebo ni chez le fumeur ni en cas d'expectoration prolongée au delà de 7 jours.

Dans 3 méta-analyses, la guérison de la toux n'est pas modifiée par les antibiotiques alors que des effets indésirables surviennent plus souvent que sous placebo (100, 102, 103).

Les essais d'antibiotiques récents ne comportent pas de comparaison à un placebo ; la comparaison à des molécules plus anciennes (érythromycine - cyclines - céphalosporine de première génération - amino pénicilline) n'a pas mis en évidence de façon déterminante un avantage des nouveaux antibiotiques.

### **4.6.2. Qui traiter ?**

L'abstention de toute prescription antibiotique en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle.

## **4.7. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS(AINS) - CORTICOTHERAPIE**

Aucune donnée de la littérature ne vient indiquer, ni justifier l'utilisation des AINS à dose anti-inflammatoires et des corticoides par voie générale au cours des bronchites aiguës, alors que leurs risques sont notables.

**Annexe 8 : BRONCHITE AIGUE: essais contrôlés en double aveugle vs placebo**

Référence (année)	N	Médicament (critères d'inclusion)	Posologie/J durée	Résultats
HOWIE (95) (1970)	829	Tétracycline (20-49 ans, syndrome pseudo-grippal > 2j)	600 mg 5 jours	Résultats NS sur durée de la toux, de l'expectoration purulente et sur le nombre de jours de travail chômés. 6.7% d'effets indésirables sous AB vs 1.8%
STOTT (92) (1976)	212	Doxycycline (toux et expectoration purulente > 7j)	200mg à J1 puis 100mg 10 jours	Résultats NS sur toux, expectoration, durée d'arrêt de travail Evolution à 6 mois identique dans les 2 groupes
WILLIAMSON (93) (1984)	74 (69 analysés)	Doxycycline (21-65 ans, toux et expectoration purulente)	200mg à J1 puis 100mg 6 jours	Résultats NS sur durée de la toux et de l'expectoration purulente, le nombre de jours avec fièvre. Le nombre de jours de travail chômés est plus faible sous placebo (p<0.03)
FRANKS (91) (1984)	67 (54 analysés)	Cotrimoxazole (>14 ans, toux productive > 14j)	320/1600 mg 7 jours	La toux, la toux nocturne et la température sont réduits mais la différence est faible: - 99% des patients sous placebo toussent tjs à J7 vs 93% sous traitement (p=0.05)
BRICKFIELD (94) (1986)	52	Erythromycine (18-65 ans, symptômes de bronchite > 2 semaines)	1000 mg 7 jours	La toux et l'expectoration disparaissent plus rapidement chez les non fumeurs sous traitement mais la différence n'est pas significative. Pas de différence chez les fumeurs.
SCHERL (97) (1987)	31	Doxycycline	400 mg 7 jours	Résultats NS sur la durée de la toux, de l'expectoration, de la fièvre, des jours chômés.
DUNLAY (79) (1987)	63 (48 analysés)	Erythromycine (>18 ans, toux productive)	1000 mg 10 jours	A partir de J6, une différence significative (p<0.05) est notée pour la toux productive et le délai d'amélioration générale. A J14 seule différence: aspect purulent de l'expectoration; résultats NS sur présence ou caractère productif de la toux
VERHEIJ (82) (1994)	158 (140 analysés)	Doxycycline (Age>18 ans, toux et expectoration purulente)	200mg à J1 puis 100mg 10 jours	Pas de différence si <55ans. Si > 55ans, sous doxycycline, - durée moins longue de la toux (2.5 vs 6.5 j; p<0.01) - sensation d'être malade moins longue (2.1 vs 4.9j; p<0.01) Pas de différence à 3 mois
KING (96) (1996)	91 (au lieu des 120 nécessaires)	Erythromycine (Age >8 ans, toux et expectoration purulente >2 semaines)	1000 mg/j 10 jours	Résultats significatifs en termes de jours chômés Résultats non significatifs sur toux, utilisation d'antitussifs, sentiment de bien-être ni impression de congestion Effets indésirables: 30% (AB) vs 15% (Placebo)

NS : non significatif

AB : antibiotiques

vs : versus

**Annexe 9 : BRONCHITE AIGUE: essais contrôlés en double aveugle versus bêta 2-mimétique**

HUESTON (98) (1991)	42 (34 analysés)	Albutérol vs Erythromycine (18-65 ans; toux<30J)	1600mg 7 jours	Résultats significatifs en faveur du mimétique sur la présence et le caractère productif de la toux. Résultats non significatifs sur arrêt de travail et effets indésirables
HUESTON (99) (1994)	46	Albutérol ou placebo vs Erythromycine ou placebo (18-65 ans; toux<30J)	7 jours	Résultats significatifs du mimétique par rapport à l'AB sur la présence de la toux et l'arrêt de travail au 7ème jour .



## BIBLIOGRAPHIE

1. TREMOLIERES F : En pratique : antibiothérapie des pneumopathies communautaires de l'adulte.  
Lettre de l'Infectiologue 1998 ; XIII : 220-28.
2. MAYAUD C, PARROT A, HOUACINE S, DENIS M, AKOUN G : Epidémiologie des germes responsables des pneumopathies communautaires.  
Rev Pneumol Clin 1992 ; 48 : 101-110
3. DUNLAY J, REINHARDT R, ARBOR A : Clinical features and Treatment of acute bronchitis  
J Fam Pract 1984 ; 18 : 719-22
4. LEHTOMAKI K : Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasmal and mixed pneumonias in young men.  
Eur Respir. J. 1988 ; 1 : 324-29
5. Mac FARLANE JT, COLVILLE A, GUION A, MAC FARLANE RM, ROSE DH : Prospective study of aetiology and outcome of adult lower - respiratory- tract infections in the community.  
Lancet 1993 ; 341 : 511-14
6. MELBYE .K, DALE. K. : Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia.  
Acta Radiol 1992 ; 33 : 79-81
7. HOPE-SIMPSON RE, MILLER DL : The definition of acute respiratory illnesses in general practice.  
Postgrad Med J 1973 ; 49 : 763-70
8. HOWIE JGR : A new look at respiratory illness in general practice.  
Acta Radiol 1992; 33: 79-81
9. HUCHON GJ, GIALDRONI-GRASSI G, LEOPHONTE P, MANRESA F, SCHABERG T, WOODHEAD MA : Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community : a European survey.  
Eur Resp J 1996 ; 9 : 1590-5
10. TAYTARD A, TOURON D, LORIOUX D, MASSON F, VERNEJOUX JM, TUNON DE LARA JM: : Stratégies diagnostiques et thérapeutiques devant les pneumopathies aiguës en pratique de ville.  
Rev Mal Resp 1994 ; 11 : 385-91.
11. VERHEIJ TJM, HERMANS J, KAPTEIN AA, WIJKE D, MULDER JD : Acute Bronchitis : general practitioner's views regarding diagnosis and treatment.  
J Fam Pract 1990 ; 7 : 175-180
12. BARTLETT JG, MUNDY LM : Community-acquired pneumonia.  
N Engl J Med 1995 ; 333 : 1618-24
13. BARTLETT JG, BREIMAN RF, MANDELL LA, FILE TM : Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management.  
Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 811-38
14. SINGAL BM, HEDGES JR, RADACK KL : Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria  
Ann Emerg Med 1989 ; 18 : 13-20
15. DIEHR P, WOOD RW, BUSHYHEAD J, KRUEGER L, WOLCOTT B, TOMPKINS RK : Prediction of pneumonia in out patients with acute cough - a statistical approach.  
J Chron Dis 1984 ; 37 : 215-25
16. HECKERLING PS, TAPE TG, WIGTON RS, HISSONG KK, LEIKIN JB, ORNATO JP, CAMERON JL, RACHT EM : Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates  
Ann Intern Med 1990; 113: 664-70

17. METLAY JP, KAPOOR WN, FINE JM : Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing Pneumonia by history and physical examination.  
JAMA 1997 ; 278 n°17 : 1440-1445
18. SPITERI MA, COOK DG, CLARKE SW : Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest.  
Lancet 1988 ; 16 : 873-875
19. WOODHEAD M, MAC FARLANE JT, McCracken JS, ROSE DH, FINCH RG : Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community.  
Lancet 1987 ; 1 : 671-674
20. WOODHEAD M, GIALDRONI GRASSI G, HUCHON GJ, LEOPHONTE P, MANRESA F, SCHABERG T : Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community : a European survey.  
Eur Resp J 1996 ; 9 : 1596-600
21. MARRIE TJ, DURANT H, YATES L : Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5 year prospective study.  
Rev Infect Dis 1989 ; 11 : 586-99.
22. METLAY JP, SCHULZ R, YI-HWEI , SINGER DE, MARRIE JT, COLEY CM, HOUGH LJ, OBROSKY S, KAPOOR WN, FINE MJ : Influence of Age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia.  
Arch Int Med 1997 ; 157 : 1453-1459
23. MELBYE H, BERDAL BP, STRAUME B, RUSSEL H, VORLAND L, THACKER L : Pneumonia : a clinical and radiographic diagnosis ?  
Scand J Infect Dis 1992 ; 24 : 647-55
24. 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
25. Recommandations pour la prise en charge des BPCO.  
Rev Mal Respir 1997 ; 14 : 2S11
26. 4e conférence de Consensus en Thérapeutique anti infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française - Les infections des voies respiratoires - Lille, 18 octobre 1991.  
Méd Mal Infect 1992 ; 22 - spécial.
27. VIVES L, BIEL P, MALER G, LABONNE F, LECOULES N, DUFOUR M, MARIGNOL G, VANCHE J : Pneumopathies aiguës communautaires préoccupantes ou graves explorées par fibroscopie bronchique. Analyse de 193 cas hospitalisés en hôpital général.  
Rev Mal Resp 1996 ; 13 : 175-182.
28. MARRIE JT : Community-acquired pneumonia.  
Clin Infect Dis ; 1994 ; 18 : 501-15
29. 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 Resp Dis 1993 ; 148 : 1418-26.
30. Anonyme : Management of community-acquired pneumonia in adults. : Working groups of the South African Pulmonology Society and the Antibiotic study Group of South Africa.  
South Afr Med J 1996 ; 86 : 1152-63.
31. European study on community-acquired pneumonia committee : Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections.  
Eur Resp J 1998 ; 11 : 986-91
32. MOUTON Y, BIGNOLAS G, CHIDIAC C, DECAZES JM, GEHANNO P et groupe de travail : Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire.  
Méd Mal Infect 1995 ; 25, 1021-8

33. The British Thoracic Society : Guidelines for the management of community - acquired pneumonia in adults admitted to hospital.  
Br J Hosp Med 1993 ; 49 : 346-50
34. FINE MJ, SMITH DN, SINGER DE : Hospitalization decision in patients with community - acquired pneumonia : A prospective cohort study.  
Am J Med 1990 ; 89 : 713-721
35. FINE MJ, AUBLE TE, YEALY DM, HANUSA BH, WEISSFELD LA, SINGER DE, COLEY CM, MARRIE TJ, KAPOOR WN : A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired Pneumonia.  
N Engl J Med 1997 ; 336 : 243-50
36. LANGE P, VESBO J, NYBOE J : Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population  
Eur Resp J 1995; 8: 1694-8
37. FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, MUTHA SS, SANKEY SS, WEISSFELD LA, KAPOOR WN : Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis.  
JAMA 1996 ; 275 : 134-141.
38. PESOLA GR, CHARLES A : Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in Acquired Immunodeficiency Syndrome.  
Chest 1992 ; 101 : 150-55
39. GOMEZ J, BANOS V, RUIZ GOMEZ J, SOTO MC, MUNOZ L, NUNEZ ML, CANTERAS M, VALDES M : Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996 ; 15 : 556-60
40. MICHETTI G, PUGLIESE C, BAMBERGA M, ORI BELOMETTI M, VILLA R, MAGGI L, RANZANICI S, PERANI V, FARINA C, MOIOLI F, SCAGNELLI M, LORENZI N : Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and outpatients ?  
Minerva Med 1995 ; 86 : 341-51.
41. MOINE P, VERCKEN JB, CHEVRET S, GAJDOS P : Severe community-acquired pneumococcal pneumonia. The French Study Group of Community-Acquired Pneumonia in ICU.  
Scand J Infect Dis 1995 ; 27 : 201-6.
42. PAGANIN F, CHANEZ P, BROUSSE C, LILIENTHAL F, DARBAS H, JONQUET O, GODARD P, MICHEL FB : Pneumonies communautaires dans la région de Montpellier. Augmentation des pneumocoques de sensibilité diminuée aux pénicillines.  
Presse Med 1995 ; 24 : 1341-4.
43. PORATH A, SCHLAEFFER F, LIEBERMAN D : The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults  
J Infect 1997; 34: 41-8
44. STOUT JE, YU VL : Legionellosis  
N Engl J Med 1997 ; 337 : 682-7
45. MARRIE TJ, PEELING RW, FINE MJ, SINGER DE, COLEY CM, KAPOOR WN : Ambulatory patients with community-acquired pneumonia : the frequency of atypical agents and clinical cause.  
Am J Med 1996 ; 101:508-515.
46. ALLEN MB, PROWSKE K : Bacteraemic *Haemophilus influenzae* pneumonia.  
Eur Respir J 1988 ; 1 : 929-931
47. FARLEY MM, STEPHENS SD, BRACHMAN PS, HARVEY RC, SMITH JD, WENGER JD : Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults : a prospective, population-based surveillance.  
Ann Intern Med 1992 ; 116 : 806-812

48. FANG GD, FINE MJ, ORLOFF J, ARISUMI D, YU VL, KAPOOR W, GRAYSTON T, WANG SP, KOHLER R, MUDER RR, YEE YC, RIHIS JD, VICKERS RM : New and emerging etiologies for community - acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases.  
Medicine 1990; 69: 307-316
49. FARR BM, KAISER DL, HARRISON BDW, CONNOLLY CK : Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features.  
Thorax 1989 ; 44 : 1031-5
50. GRANADOS A, PODZAMCZER D, GUDIOL F, MANRESA F : Pneumonia due to *legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia : similarities and differences on presentation.  
Eur Respir J 1989 ; 2 : 130-4
51. HELMS CM, VINER JP, STURM RH, RENNER ED, JOHNSON W : Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal and Legionnaire's disease pneumonias.  
Ann Intern Med 1979 ; 90 : 543-7
52. KAUPPINEN MT, SAIKKU P, KUJALA P, HERVA E, SYRJALA H : Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment : a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia.  
Thorax. 1996 ; 51 : 185-9
53. LEOPHONTE P, DIDIER A, CARRÉ P. : Infections respiratoires non tuberculeuses.  
In : " Pneumologie " Aubier M, Fournier M, Pariente R. Médecine-sciences Flammarion Ed. 1996, 37, p.313-348.
54. PONKA A, SARNA S : Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital.  
Eur J Resp Dis 1983 ; 64 : 360-8
55. SOPENA N, SABRIA-LEAL M, PEDRO-BOTET ML, PADILLA E, DOMINGUEZ J, MORERA J, TUDELA P : Comparative study of the clinical presentation of legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias.  
CHEST 1998 . 113 / 1195-1200
56. WOODHEAD M, Mac FARLANE JT : Comparative clinical and laboratory features of Legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias.  
Br J Dis Chest 1987 ; 81 : 133-139
57. LEOPHONTE P, MULARCZYK M, ROUQUET R, GESLIN P et les membres du GRIP : Résultats d'une enquête nationale sur les pneumonies à pneumocoques hospitalisés.  
In : "Infections à pneumocoques de sensibilité diminuée aux beta lactamines" CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JM. Ed Springer Verlag. France Paris 1993
58. MANSEL JK, ROSENOW EC, SMITH TH, MARTIN JW : *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia.  
Chest 1989 ; 95 : 639-46
59. REED WW, BYRD GS, GATES RH, HOWARD RS, WEAVER MJ : Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis.  
West J Med 1996 ; 165 : 197-204
60. GESLIN P : Centre National de Référence des pneumocoques. Rapport d'activité année 1997.
61. GOLDSTEIN FW, ACAR JF, and the ALEXANDER Project Collaborative Group : Antimicrobial resistance among lower respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae : results of a 1992-93 Western Europe and USA collaborative surveillance study.  
J Antimicrob Chemother 1996 ; 38 : 71-84.
62. PALLARES R, LINARES J, VADILLO M, CABELLOS C, MANRESA F, VILADRICH PF, MARTIN R, GUDIOL F : Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain.  
N Engl J Med 1995 ; 333 : 474-80.

63. AUCHER P, PIRON C, LALAND C, FAUCHERE JL : Enquête épidémiologique sur la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques en région Poitou-Charentes.  
Méd Mal Infect 1997 ; 27 spécial : 31-7
64. CORRICHONS V, ABINARS A, ARMINAUD DU CHATELET A, BARBEAU P, BEZIAN MC, BOINEAU F, BROCHET JP, CANCEY B, CASSIGNARD D, DENJEAN MP, DOERMAN HP, EL HARIF, FISCHER I, FOURMAU S, LAFARGUE JP, LARROUY G, RASPAUD A, ROUGIER C, SANCHEZ R, TAMARELLE C, MAUGEIN J : Enquête épidémiologique régionale sur la résistance aux antibiotiques de streptococcus pneumoniae : résultats de l'observatoire pneumocoque région Aquitaine.  
Méd Mal Infect 1997 ; 27 spécial : 16-23
65. MAY C, BELLON O, LAGIER E, LEFRAND H, BRISOU P, NGUYEN AM, BIETRIX M, DULUC F, DURAND F, ROUSSELIER P, BERTRAND JJ, LACOMBE MF, PAYEN C, CARRERE J, CORDOLEANI B, MERABET A, COLLET L, GESLIN P, CHARDON H : Observatoire régional du pneumocoque. Bilan 1995 de la région provençale.  
Méd Mal Infect 1997 ; 27 spécial : 24-30
66. WEBER M , ROUSSEL-DELVALLEZ M, LAURANS G, FOSSE T, DUPONT MJ, PEREZ R, GESLIN P : Enquêtes épidémiologiques régionales sur la résistance aux antibiotiques de S. Pneumoniae : résultats préliminaires de 6 Observatoires Régionaux.  
Méd Mal Infect 1997 ; 27 spécial : 7-15
67. WEBER M, LAURANS G, CHARDON H, MAUGEIN J, ROUSSEL-DELVALLEZ M, AUCHER P, FOSSE T, DUPONT MJ : Prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in French countries in 1995. ICAAC 1997 Toronto Abstract C44
68. MULARCZYK M, LEOPHONTE P : Pneumopathies à pneumocoque de l'adulte : résultats d'une étude multicentrique française. ICAAC 1997 ; abstract K 88- K94
69. BEDOS JP, VALLEE E, MOINE P, GESLIN P, CHASTANG C : Pneumonies à S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline : données épidémiologiques, facteurs de risques et impact thérapeutique.  
Méd Mal Inf 1995 ; 25 : 740-747
70. CHIDIAC C, FLORET E, ALFANDARI S, YAZDANPANAH, CAILLAUX M, BOUREZ JM, SENNEVILLE E, GERARD Y, AJANA F, DUBREUIL L, MOUTON Y : Resistance Among Isolated Pathogens in Hospitalized patients with VIH infection (PWH) with Bacterial infection (BI): Prospective Study in the North France AIDS Reference Center. ICAAC 1996, Abstract 133.
71. CLAVO-SANCHEZ AJ, GIRON-GONZALEZ JA, LOPEZ-PRIETO D, CANUETO-GUINTERO J, SANCHEZ-PORTO A, VERGARA-CAMPOS A, MARIN-CASANOVA P, CORDOBA-DONA JA : Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae : A multicenter study.  
Clin Infect Dis 1997 ; 24 : 1052-9
72. PALLARES R, GUDIOL F, LINARES J, ARIZA J, RUFÍ G, MURGUI I, DORCA J, VILADRICH PF : Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci.  
N Engl J Med 1987 ; 317 : 18-22
73. GESLIN P : Bêta-lactamines et pneumocoques multirésistants isolés en France (1984-1994).  
Méd Hyg 1995 ; 53 : 2111-8.
74. BEDOS JP, LEOPHONTE P : Expérience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline  
Méd Mal Infect 1997 ; 27 spécial:58-67
75. POIRIER R, CHARDON H, BERAUD A, DEVIEUVRE D, PETITPRETZ P, MONTESTRUC E, WHENTAL F, JANUS C : Efficacité et tolérance de la pristinaamycine vs l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte hospitalisé.  
Rev Pneumol Clin 1997 ; 53 : 325-31
76. MEEHAN TP, FINE MJ, KRUMHOLZ HM, SCINTO JD, GALUSHA DH, MOCKALIS JT, WEBER GF, PETRILLO MK, HOUCK PM, FINE JM : Quality of care, process, and outcomes in Elderly patients with pneumonia.  
JAMA 1997 ; 278 : 2080-2084

77. JAY SJ, JOHANSON WG, PIERCE AK : The radiographic resolution of streptococcus pneumoniae pneumonia.  
N Engl J Med 1975 ; 293 : 798-801
78. Mac FARLANE JT, MILLER AC, RODERICK SMITH WH, MORRIS AH, ROSE DH : Comparative radiographic features of community acquired Legionnaire's disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis.  
Thorax 1994 ; 39 : 28-33
79. DUNLAY J, REINHARDT R, ROI LD : A placebo-controlled double-blind trial of erythromycin in adults with acute bronchitis.  
J Fam Pract 1987 ; 25 : 137-41.
80. JARLIER V. : Bronchites et bactéries.  
In : " L'infection bronchique en question " -groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion Ed. 1997 p. 36-41.
81. MACKAY DN : Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease.  
J Gen Intern Med 1996 ; 11 : 557-62.
82. VERHEIJ TJM, HERMANS J, MULDER JD : Effects of doxycycline in patients with cough and purulent sputum : a double blind placebo controlled trial.  
Br J Gen Pract 1994 ; 44 : 400-4.
83. LE FUR PH., SERMET C. : Broncho-pneumopathies aiguës et antibiothérapie en 1992. Aspects socio-économiques.  
Bull. CREDES 1995, 1062, 1-35.
84. PICCOLI : La bronchite en question : témoignage d'un médecin généraliste.  
In : " L'infection bronchique en question " -groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion Ed. 1997 p. 90-94.
85. GONZALES R, STEINER JF, MERLE A : Antibiotic Prescribing for Adults with Colds, Upper Respiratory Tract Infections, and Bronchitis by Ambulatory Care Physicians  
JAMA 1997 ; 278 : 901-904
86. GWALTNEY JM : Acute bronchitis.  
In : MANDELL JR., DOUGLAS RG., BENNET JE. : "*Principles and practice of infectious diseases*". 3rd edition, Churchill Livingstone Ed. , New York. 1995, p.606-608
87. VERHEIJ TJM, KAPTEIN AA, MULDER JD. : Acute bronchitis : Aetiology, symptoms and treatment.  
Fam Pract 1989 ;6 : 66-69.
88. MARQUETTE CH : Apport des techniques microbiologiques.  
In : " L'infection bronchique en question " -groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion Ed. 1997 p.86-88.
89. LEOPHONTE P, MOUTON Y. : Bronchites, insatisfactions actuelles  
In " L'infection bronchique en question " -groupe ECRIR. Médecine-Sciences Flammarion Ed. 1997 p.2-4
90. KRONENBERG RS, GRIFFITH DE. : Bronchitis and acute febrile tracheobronchitis.  
In : NIEDERMAN MS, SAROSI GA, GLASSROTH J, "*Respiratory Infections. A scientific basis for management*". Saunders Ed. Philadelphia 1994 p. 91-101
91. FRANKS P, GLEINER JA : The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole.  
J Fam Pract 1984 ; 19 : 185-90.
92. STOTT NCH, WEST RR : Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum.  
Br Med J 1976 ; 2 : 556-9
93. WILLIAMSON HA : A randomized, controlled trial of doxycycline in acute bronchitis.  
J Fam Pract 1984 ; 19 : 481-8.
94. BRICKFIELD FX, CARTER WH, JOHNSON RE : Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice.  
J Fam Pract 1986 ; 23 : 119-22.

95. HOWIE JGR, CLARK GA : Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice.  
Lancet 1970 ; 2 : 1099-102.
96. KING DE, WILLIAMS WC, BISHOP L, SHECHTER A : Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis.  
J Fam Pract 1996 ; 42 : 601-5.
97. SCHERL ER, RIEGLER SL, COOPER JK : Doxycycline in acute bronchitis : a randomized double-blind trial.  
J Ky Med Assoc 1987 : 539-41.
98. HUESTON WJ : A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis.  
J Fam Pract 1991 ; 33 : 476-80.
99. HUESTON WJ : Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis.  
J Fam Pract 1994 ; 39 : 437-40.
100. FAHEY T, STOCKS N, THOMAS T : Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults.  
Br Med J 1998 ; 316 : 906-910
101. LEOPHONTE P, MURRIS-ESPIN M, BERTHIER A, DAYAN M. : The place of antimicrobial chemotherapy in the treatment of adults with acute bronchitis : a double-blind placebo-controlled trial.  
Clin Microbiol Infect 1998;4 : 436-441.
102. SMUCNY J.J., BECKER A, GLAZIER H, McISAAC W. : Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis ?  
J Fam Pract 1998;47 : 453-460.
103. BENT S, SAINT S, VITTINGHOFF E, GRADY D. : Antibiotics in acute bronchitis : a meta-analysis.  
Am J Med 1999;107 : 62-67
104. ROUSSEL-DELVALEZ M et al. : Résistance du pneumocoque aux antibiotiques en France en 1997.  
Bulletin épidémiologique annuel. 1999 ; 2 ; 183-186.
105. JEHL F., BEDOS JP., POIRIER R., LEOPHONTE P., SIROT J., CHARDON H. : Enquête nationale sur les pneumonies communautaires à pneumocoques chez les malades adultes hospitalisés.  
Med Mal Infect 2002 ; 32 ; 6 ; 267-283
- 106 HO PL YUNG RWH, TSANG DNCL. : Increasing resistance of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones : results of a Hong Kong multicenter study in 2000.  
J Antimicrob Chemother 2001 ; 48 : 659-65.
- 107 CHEN DK, MCGEER A, DE AZAVEDO JC, LOW DE. : Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada.  
N Engl J Med 1999 ; 341 : 233-9
- 108 LOW DE, DE AZAVEDO J, WEISS K. : Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Canada during 2000. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; 46 : 1295-301
- 109 JONES RN, PFALLER MA. : Macrolide and fluoroquinolone (levofloxacin) resistances among Streptococcus pneumoniae strains : significant trends from the Sentry antimicrobial surveillance program (North America , 1997-1999).  
J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 4298-9
- 110 SAHM DF, PETERSON DE, CRITCHLEY IA, THORNSBERRY C. : Analysis of ciprofloxacin activity against Streptococcus pneumoniae.  
Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 2521-4
- 111 HO PL, TSE WS, STANG KENNETH WT, KWOK TK, NG TK, CHENG CC, CHAN MT. : Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae : a case-control study  
Clin Infect Dis 2001 ; 32 : 701-7