



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant

Argumentaire

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, octobre 2005

Afssaps, 143–147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis cedex, France

Groupe de travail

Pr Perronne Christian, infectiologue, président du groupe, Garches, France ; **Dr Galperine Tatiana**, infectiologue, chargée de projet, Garches, France ; **Dr Azria René**, généraliste, Vetheuil, France ; **Pr Benhamou Daniel**, pneumologue, Rouen, France ; **Pr Cavallo Jean-Didier**, microbiologiste, Saint-Mandé, France ; **Dr Cohen Robert**, pédiatre, Créteil, France ; **Pr Mayaud Charles**, pneumologue, Paris, France ; **Pr Olivier Catherine**, pédiatre, Colombes, France ; **Dr Petitpretz Patrick**, pneumologue, Le Chesnay, France ; **Pr Portier Henri**, infectiologue, Dijon, France ; **Dr Quinet Béatrice**, pédiatre, Paris, France ; **Dr Varon Emmanuelle**, microbiologiste, Paris, France ; **Dr Wollner Alain**, pédiatre, Nogent-sur-Marne, France ; **Pr Chidiac Christian**, infectiologue, Lyon, France ; **Dr Dumarcet Nathalie**, Afssaps, France ; **Dr Izard Valérie**, HAS, France ; **Dr Labouret Nathalie**, Afssaps, France ; **Dr Pellanne Isabelle**, Afssaps, France ; **Mr Nouyrigat Emmanuel**, Afssaps, France

Groupe de lecture

Dr Acquart Bernard, généraliste, Prouvy, France ; **Dr Carre Philippe**, pneumologue, Carcassonne, France ; **Pr Choutet Patrick**, infectiologue, Tours, France ; **Pr Christmann Daniel**, infectiologue, Strasbourg, France ; **Pr Dellamonica Pierre**, infectiologue, Nice, France ; **Pr Demoly Pascal**, pneumo-allergologue, Montpellier, France ; **Dr de Montclos Henri**, microbiologiste, Bourg-en-Bresse, France ; **Pr Dubreuil Luc**, microbiologiste, Lille, France ; **Pr Floret Daniel**, pédiatre, Lyon, France ; **Dr Francois Martine**, ORL, Paris, France ; **Dr Grignet Jean-Pierre**, pneumologue, Denain, France ; **Dr Guez Stéphane**, immuno-allergologue, Bordeaux, France ; **Pr Huchon Gérard**, pneumologue, Paris, France ; **Dr Jehl François**, microbiologiste, Strasbourg, France ; **Dr Lagarde Jacques**, généraliste, L'Isle-Jourdain, France ; **Pr Leophonte Paul**, pneumologue, Toulouse, France ; **Pr Leport Catherine**, infectiologue, Paris, France ; **Dr Nallet Emmanuel**, ORL, Pointe-à-Pitre, France ; **Pr Raffi François**, infectiologue, Nantes, France ; **Dr Rambaud Jacques**, généraliste, Bombas, Brésil ; **Dr Rogeaux Yves**, pneumologue, Villeneuve-d'Ascq, France ; **Pr Sanson Le Pors Marie-Josée**, microbiologiste, Paris, France ; **Pr Schlemmer Benoît**, réanimateur, Paris, France ; **Pr Sterkers Olivier**, ORL, Clichy, France ; **Dr Veyssier Pierre**, interniste, Compiègne, France ; **Pr Weinbreck Pierre**, infectiologue, Limoges, France ; **Dr Zuïghedau Charles**, généraliste, Luray, France

Comite de validation

Pr Caulin Charles, Président, thérapeutique, Paris, France ; **Pr Bergmann Jean-François**, vice-président, thérapeutique, Paris, France ; **Pr Vittecoq Daniel**, infectiologue, Paris, président de la commission d'autorisation de mise sur le marché, France ; **Pr Bouvenot Gilles**, thérapeutique, Marseille, président de la commission de la transparence, France ; **Pr Caron Jacques**, pharmacologue, Lille, président de la commission de pharmacovigilance, France ; **Pr Jolliet Pascale**, pharmacologue, Nantes, présidente

de la commission de la publicité, France ; **Pr Ambrosi Pierre**, cardiologue, Marseille, France ; **Dr Atlan Pierre**, généraliste, Paris, France ; **Pr Bannwarth Bernard**, pharmacologue, Bordeaux, France ; **Dr Camelli Bruno**, généraliste, Paris, France ; **Dr Cucherat Michel**, pharmacologue, Lyon, France ; **Pr Diquet Bertrand**, pharmacologue, Angers, France ; **Dr Gueyffier François**, cardiologue, Lyon, France ; **Dr Le Roux Gérard**, généraliste, Épinay-sous-Sénart, France ; **Dr Lievre Michel**, pharmacologue, Lyon, France ; **Pr Petit Michel**, psychiatre, Sotteville-lès-Rouen, France ; **Dr Reveillaud Olivier**, généraliste, Bièvres, France ; **Pr Riché Christian**, pharmacologue, Brest, France ; **Dr Tremolieres François**, infectiologue, Mantes-la-Jolie, France ; **Pr Trouvin Jean-Hugues**, Afssaps, France ; **Dr Wong Olivier**, généraliste, Paris, France

Méthode générale

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qu'il est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales 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.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (otorhinolaryngologie, pneumologie, pédiatrie, infectiologie, microbiologie), de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique diverse, 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.

Plusieurs sociétés savantes : Société française de microbiologie, Société française d'otorhinolaryngologie, Société française de pédiatrie, Société nationale française de médecine interne, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Société de pneumologie de langue française, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 2000.

La recherche bibliographique automatisée était fondée sur les mots clés suivants :

Antibacterial agents; Antibiotic agent; Antibiotique ; Bronchitis ; Pneumonia; Bronchite ; Pneumonie ; Adult ; Child.

Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 356 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves 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). 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 fondées 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 par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique diverse. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de validation des recommandations et références médicales de l'Afssaps.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'Anaes

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<i>Niveau 1 :</i> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision fondée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<i>Niveau 2 :</i> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
<i>Niveau 3 :</i> Études cas-témoin <i>Niveau 4 :</i> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

1. Infections respiratoires basses de l'enfant : généralités

La réflexion de ce chapitre est limitée aux infections des voies respiratoires basses de l'enfant sain et immunocompétent non hospitalisé.

Les enfants atteints de maladies pulmonaires chroniques (hormis l'asthme) et/ou de cardiopathies sévères n'entrent pas dans ce cadre de réflexion. Il en est de même pour le nou-

veau-né et les nourrissons de moins de trois mois pour lesquels la prise en charge en milieu spécialisé s'avère indispensable.

Le problème des infections respiratoires basses récurrentes n'a pas été abordé, nécessitant lui aussi un avis spécialisé dans la majorité des cas.

Les infections respiratoires basses (IRB) représentées par les bronchiolites, pneumonies, bronchites ou trachéobronchites sont parmi les infections les plus fréquentes de l'enfant.

En pratique :

- les bronchites et bronchiolites de l'enfant, le plus souvent virales ne nécessitent pas d'antibiothérapie initiale systématique. La gravité d'une bronchiolite est davantage liée à la détresse respiratoire qu'au risque infectieux ;
- les pneumonies ne représentent qu'une minorité des IRB mais leur pronostic, lié à l'origine bactérienne (pneumocoque) justifie une antibiothérapie rapide et adaptée ;
- une grande proportion des IRB est traitée d'emblée par antibiotiques, alors même que l'agent responsable de l'infection est viral dans la majorité des études épidémiologiques ;
- pour le praticien, la décision de traiter une IRB par antibiotiques, repose sur l'identification du type d'infection, et plus particulièrement sur l'existence d'une infection parenchymateuse (pneumonie), sur des signes de gravité et sur d'éventuels facteurs de risque associés.

1.1. Arguments cliniques en faveur d'une IRB chez l'enfant

1.1.1. Infections respiratoires hautes et basses

Les infections des voies respiratoires chez l'enfant associent de façon variable de la fièvre, une toux, s'accompagnant ou non de difficultés respiratoires.

Distinguer les infections des voies respiratoires hautes, (au-dessus des cordes vocales) et basses (en dessous), nécessite une analyse clinique rigoureuse. Chez l'enfant la période d'observation est la plus utile [1] : l'inspection de l'enfant au repos, dénudé dans les bras de sa mère permet de juger de l'intensité et du type de dyspnée. Les différents éléments de cette analyse sont les suivants :

- appréciation de l'état général :
 - mesure de la fréquence respiratoire comptée sur une minute chez un enfant au calme, en sachant qu'elle est majorée par la fièvre ;
 - analyse de la régularité du rythme respiratoire ;
- recherche d'une cyanose ;
- recherche de signes de lutte, parfois appelés signes de rétraction :
 - battement des ailes du nez ;
 - tirage avec appréciation de son siège (sus-sternal, sus-claviculaire, intercostal, sous-costal) et de son intensité ;
 - geignements expiratoires ;

- auscultation et percussion thoracique ;
- examen des fosses nasales, de la cavité buccale et du pharynx ;
- examen des tympans.

Une atteinte des voies respiratoires hautes peut être isolée ou être associée à une atteinte des voies respiratoires basses. Toutefois, la distinction entre infections des voies respiratoires hautes et basses n'est pas toujours facile, en particulier dans les infections d'origine virale chez le nourrisson.

Les éléments en faveur d'une infection des voies respiratoires hautes sont :

- l'existence d'une rhinorrhée, d'une obstruction nasale, d'une pharyngite, d'une otite ;
- une auscultation normale des deux champs pulmonaires ; les râles transmis doivent être différenciés des râles sous-crépitaux et/ou des ronchi.

Les éléments en faveur d'une atteinte des voies respiratoires basses sont :

- la fièvre ;
- l'augmentation de la fréquence respiratoire ;
- l'existence de signes de lutte ;
- la présence d'anomalies à l'auscultation pulmonaire, diffuses ou localisées.

La tachypnée est un signe majeur ; elle est définie en fonction de l'âge (Tableau 1) [1–3]. La fièvre peut augmenter la fréquence respiratoire de dix cycles par minute et par degré Celsius chez les enfants, indépendamment de l'existence d'une pneumonie [4].

Tableau 1
Définition de la tachypnée en fonction de l'âge

Âge	Tachypnée
< 12 mois	> 50/min
12–23 mois	> 40/min
24–35 mois	> 40/min
3–5 ans	> 30/min

L'association d'une tachypnée à des signes de rétraction a une sensibilité de 77 à 83 % et une spécificité de l'ordre de 69 % [5,6]. L'association la plus discriminante de signes en faveur d'une infection respiratoire basse est la suivante [3] :

- température supérieure à 38,5 °C ;
- fréquence respiratoire supérieure à 60/min ;
- geignement expiratoire ;
- refus ou difficultés de boire, surtout chez le nourrisson de moins d'un an.

L'étude de Campbell [3] réalisée dans les pays en voie de développement suivant les critères de l'OMS, a totalisé 222 épisodes infectieux des voies respiratoires basses. La sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de ces différents signes en faveur d'une atteinte des voies respiratoires basses sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2

Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive, de la fréquence respiratoire de la fièvre et des geignements [3].

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)
T° > 38,5 °C	60	82	30
FR > 60/min	60	73	22
FR > 60/min et T° > 38,5 °C	44	93	44
Geignement expiratoire	12	98	50

FR : fréquence respiratoire.

1.1.2. Infections respiratoires basses (IRB)

En pratique, il est possible de distinguer trois grands tableaux d'IRB : les bronchiolites, les pneumonies, les bronchites ou trachéobronchites.

1.1.2.1. Bronchiolite aiguë virale

La bronchiolite aiguë d'origine virale est de diagnostic facile, survenant en période épidémique d'octobre à mars, très fréquente chez le nourrisson de moins de deux ans. Après deux à trois jours au cours desquels peuvent exister toux, rhinorrhée et fièvre modérée, apparaît une détresse respiratoire plus ou moins importante avec tachypnée, dyspnée expiratoire, signes de lutte et râles sibilants à l'auscultation. Chez le très jeune enfant, les sibilants peuvent ne pas exister et on peut entendre des râles crépitants diffus.

Les autres IRB s'intègrent en règle générale dans un tableau de toux et/ou de polypnée fébrile.

1.1.2.2. Pneumonie communautaire (acquise hors du milieu hospitalier)

On entend par pneumonie communautaire une pneumonie acquise en milieu extrahospitalier ou survenant dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier.

En présence de signes et symptômes évocateurs d'une IRB, il faut chercher à identifier les sujets présentant une atteinte parenchymateuse, c'est-à-dire une pneumonie [1].

Aucun signe clinique ne permet à lui seul d'affirmer ou d'écarter le diagnostic de pneumonie [1,7]. L'examen physique identifie le site exact de la pathologie dans 60 % des cas [8]. La preuve de la pneumonie ne peut être obtenue que par la radiographie de thorax.

La fièvre élevée serait le critère le plus prédictif pour Zukin [8] (sensibilité de 94 %, valeur prédictive négative de 97 %), mais ceci n'est pas retrouvé dans l'étude de Leventhal [9].

La tachypnée est un signe majeur dans toutes les études. Présente, elle augmente (à des degrés variables selon les auteurs) la probabilité de pneumonie [1,8–12]. Dans une étude prospective portant sur 136 enfants vus aux urgences hospitalières, âgés de 3 mois à 15 ans, la tachypnée a été le paramètre à la plus forte valeur prédictive positive [9]. L'absence de tachypnée a une bonne valeur prédictive négative pour éliminer une pneumonie [1,8,11].

Les autres signes physiques revêtent une importance variable d'une étude à l'autre, qu'il s'agisse des signes de

rétraction, des râles crépitants en foyer ou des geignements. Dans l'étude de Zukin, neuf enfants sur dix ayant une pneumonie avaient une anomalie à l'auscultation ou à la percussion [8]. Ces signes n'ont de valeurs que positives.

L'association de plusieurs signes cliniques a été étudiée [9,10]. La présence simultanée de signes de lutte, de geignements, de tachypnée, de râles notamment en foyer [1,8,9] et particulièrement chez l'enfant de plus de deux ans [9,13] est en faveur d'une pneumonie. En revanche, l'association fréquente de toux, fièvre et râles ne fait la preuve de son origine pneumonique radiologique que dans 27 % des cas.

1.1.2.3. Bronchite et/ou trachéobronchite

La bronchite est liée à un processus inflammatoire de la muqueuse bronchique. Son étiologie est avant tout virale. Elle se définit cliniquement par l'association d'une toux plus ou moins productive, modérément fébrile, accompagnée de signes à l'auscultation : sous-crépitations et/ou ronchi. Ce tableau est souvent associé à des signes d'infection respiratoire haute (rhinite, rhinopharyngite). Contrairement à l'adulte, il n'existe pas d'expectoration. La maladie évolue en général favorablement en une à deux semaines. Seule une évolution défavorable en termes de sévérité ou de durée pose le problème d'une infection bactérienne secondaire (Tableau 3).

Tableau 3

Principales caractéristiques cliniques des infections respiratoires de l'enfant

	I.R.H. ^a	I.R.B.		
		Bronchiolite	Pneumonie	Bronchite
Mode d'installation	Progressif	Progressif	Brutal	Progressif
Fièvre	Variable	Variable	> 38,5 °C	Variable
Rhinorrhée	+++	+ / -	-	++
Toux	+	++	+	++
Tachypnée	-	++	+	-
Geignements	-	++	+	-
Signes de lutte	-	+++	+	-
Signes auscultatoires :				
Ronchi	-	+ / ++	-	+ / ++ (diffus)
Sibilants	-	+++ (diffus)	-	+ / -
Crépitations	-	+ / - (diffus)	++ (en foyer)	-

I.R.H. : Infection respiratoire haute ; I.R.B. : Infection respiratoire basse.

^a à l'exception des laryngites.

1.1.2.4. Critères de gravité

Il n'existe pas de score validé concernant la gravité ou la mortalité d'une IRB de l'enfant, contrairement à l'adulte. Les critères de gravité ayant le plus de valeur au cours des IRB sont, pour certains d'entre eux, des critères diagnostiques. Ils ont été définis dans les pays en voie de développement (Gambie) par Campbell [3]. Ce sont chez les nourrissons, le refus de boire et une température supérieure à 38,5 °C et chez les enfants plus grands, la présence associée de râles bronchiques, d'une température supérieure à 38,5 °C et d'une fréquence respiratoire supérieure à 60/min.

1.1.2.5. Critères d’hospitalisation

Critères d’hospitalisation au cours d’une pneumonie.

Les critères d’hospitalisation trouvés dans la littérature reposent sur des avis d’experts. Ils sont fondés sur la pratique quotidienne en milieu hospitalier [3,7,14–18]. Ceux concernant et les pneumonies sont présentés dans le Tableau 4.

Il faut hospitaliser d’emblée les pneumonies survenant chez des nourrissons de moins de six mois et celles dites compliquées (abcès pulmonaire, pleurésie, pneumonie nécrosante – cf. chapitre 1.3.2) [14].

En dehors de ces cas, la décision d’hospitalisation ou de traitement ambulatoire doit être individuelle et personnalisée [7,14], les constatations cliniques l’emportant en général sur la cause suspectée ou les données radiologiques.

Les éléments suivants sont à prendre en compte :

- l’aspect général de l’enfant (apparence toxique ou non) est primordial ;
- la tolérance respiratoire (fréquence respiratoire, signe de lutte...) doit être évaluée ;
- la détection de l’hypoxie par le simple examen clinique est difficile, surtout chez le nourrisson [1]. La mesure de l’oxymétrie de pouls ou saturation en oxygène est très souvent classée dans les critères importants pour la décision d’hospitalisation. Si cette constante est très facilement mesurable aux urgences hospitalières, elle est peu accessible à l’heure actuelle à la pratique de ville [19] ;
- chez le jeune nourrisson la difficulté à s’alimenter, c’est-à-dire l’incapacité renouvelée de prendre plus de la moitié des biberons même fractionnés ce qui traduit une dyspnée à l’effort [15] ;
- une aggravation rapide de la maladie ;
- la possibilité de surveillance de l’évolution clinique à domicile selon le contexte sociofamilial ;

- un corps étranger intrabronchique doit être évoqué chez l’enfant (début rapide, sans rhinite préalable) et un doute doit faire rechercher par l’interrogatoire des parents un éventuel « syndrome de pénétration » qui imposerait l’hospitalisation (Tableau 4).

Critères d’hospitalisation au cours d’une bronchiolite. Les critères de l’hospitalisation au cours d’une bronchiolite chez le nourrisson ont été définis en 2000 lors d’une conférence de consensus française [20].

L’hospitalisation s’impose en présence d’un des critères de gravité suivant :

- aspect « toxique » (altération importante de l’état général) ;
- survenue d’apnée, présence d’une cyanose ;
- fréquence respiratoire supérieure à 60/minutes ;
- âge inférieur à six semaines ;
- prématurité inférieure à 34 semaines d’aménorrhée, âge corrigé inférieur à trois mois ;
- cardiopathie sous-jacente, pathologie pulmonaire chronique grave ;
- saturation artérielle transcutanée en oxygène (SpO₂tc) inférieure à 94 % sous air et au repos ou lors de la prise des biberons (cf. plus bas) ;
- troubles digestifs compromettant l’hydratation, déshydratation avec perte de poids supérieure à 5 % ;
- difficultés psychosociales ;
- présence d’un trouble ventilatoire détecté par une radiographie thoracique, pratiquée sur des arguments cliniques.

1.1.2.6. Facteurs de risque individuels

Les facteurs de risque individuels associés à une IRB chez l’enfant sont :

- une *pathologie respiratoire chronique* :
 - asthme ;

Tableau 4
Critères d’hospitalisation d’un enfant, sans facteur de risque, au cours d’une pneumonie

	Campbell [3]	Schutze [16]	Harris [18]	Jadavji [7]	Wang [14]	Tsahouras [17]	Bourrillon [15]
Apparence toxique	ND	++	++	++	++	++	ND
Intensité du syndrome infectieux	++	ND	ND	ND	ND	ND	++
Âge	ND	Jeune âge	6 mois	< 6 mois	< 4 mois	ND	< 3 ou 6 mois
Refus de boire ou vomissement	++	++	++	++	++	ND	ND
Diarrhée	++	++	++	+++	++	++	++
<i>Détresse respiratoire :</i>					ND		
• FR ++ (âge)	++	++		++		++	++
• Signes de lutte							++
• Pâleur							++
• Cyanose							++
• Besoin en O ₂ , Sa O ₂ < 95 %		++	++	++		++	++
<i>Maladie sous-jacente :</i>	ND			ND		ND	
• Respiratoire		++	++		++		+
• IRB récidivantes			++				+
Échec du traitement ambulatoire	ND	++	++	++	ND	ND	++
Problèmes sociaux	ND	++	++	++	ND	ND	ND
Observance, Téléphone			++				
Transport			++				

ND = Non déterminé ; FR = Fréquence respiratoire.

- mucoviscidose, maladie ciliaire bronchique ;
- dysplasie bronchopulmonaire dans le contexte d'une prématurité ;
- bronchites à répétition ;
- séquelles graves de virose (adénovirus, rougeole).
- *une comorbidité associée* :
 - cardiopathie congénitale ;
 - drépanocytose ;
 - immunodépression ;
 - insuffisance rénale (et/ou syndrome néphrotique) ;
 - maladies neuromusculaires.

Ces situations sortent du cadre de ces recommandations.

1.2. Arguments en faveur d'une origine virale ou bactérienne

1.2.1. Arguments cliniques

Aucun signe clinique ne permet de différencier une infection virale d'une infection bactérienne [21], ce d'autant qu'une infection virale peut précéder l'infection bactérienne. L'étiologie bactérienne d'une pneumonie ne doit pas être méconnue.

Cependant l'âge, le tableau clinique et le contexte dans lequel il se situe permettent de s'orienter. Les arguments en faveur d'une étiologie virale ou bactérienne d'une pneumonie [21,22] sont présentés au Tableau 5.

Tableau 5
Arguments en faveur d'une étiologie virale ou bactérienne d'une pneumonie

Étiologie	Virale	Bactérienne	
		Pneumocoque	<i>M. pneumoniae</i>
Épidémiologie	Épidémique	Sporadique	Épidémique
Âge	Tout âge	Tout âge	À partir de trois ans
Début	Progressif	Brutal	Progressif
Fièvre	Variable	Très élevée + frissons	Variable
Signes respiratoires	Rhinite,		
	Pharyngite		
	Toux	Toux sèche	Toux paroxystique
	Ronchi, Sibilants	Signes en foyer	Ronchi, sibilants
Signes extraréspiratoires	Éruption	Altération de l'état général	Asthénie
	Diarrhée		Éruption
	Myalgies	Douleurs abdominales	
		Méningisme	
		Otite	
Tolérance du syndrome infectieux	Bonne	Mauvaise	Bonne

Les bronchiolites, les bronchites et trachéobronchites sont avant tout d'origine virale.

Certaines viroses peuvent secondairement se surinfecter.

Deux tableaux sont classiques et gardent leur valeur lorsqu'ils sont présents, sans avoir toujours fait l'objet d'évaluation chiffrée :

- Est évocatrice d'une pneumonie « typique » à pneumocoque, l'association :
 - fièvre d'apparition brutale ;

- altération de l'état général ;
- douleur thoracique.

Dans l'ensemble, les pneumonies à pneumocoque donnent une impression clinique de gravité plus nette, conduisant plus souvent à l'hospitalisation [23].

Il faut rappeler les formes pseudoméningées (céphalées, raideur de nuque) et pseudochirurgicales (notamment pseudo-appendiculaire) de la pneumonie franche lobaire aiguë, tableau pouvant se rencontrer à tout âge ainsi que la fréquence de troubles digestifs (diarrhée) parfois prédominants chez le nourrisson.

- Dès l'âge de trois ans, est évocatrice d'une pneumonie « atypique » notamment à *Mycoplasma pneumoniae*, l'association :
 - début plus progressif, état général moins altéré, avec le plus souvent une toux pénible et durable [24] ;
 - signes extraréspiratoires variés (myalgies, arthrites, éruptions).

En dehors de ces formes stéréotypées, force est de constater que la clinique ne suffit pas à faire le diagnostic étiologique devant le chevauchement fréquent des tableaux observés.

1.2.2. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques sont issues d'études consacrées à l'identification de la cause des IRB en ambulatoire [25,26], aux urgences hospitalières [21,23,27–30] ou chez des enfants hospitalisés [31]. Certaines études portent sur les IRB [27,31], d'autres plus spécifiquement sur les pneumonies [21,23,25,26,28–30,32–37].

La répartition entre causes virales et bactériennes ainsi que le type de virus ou de bactéries varient selon l'âge. Avant l'âge de trois ans les virus sont de loin le plus souvent en cause [27].

1.2.2.1. Causes virales des IRB

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le plus fréquent avant l'âge de deux ans. Il est responsable de 60 à 70 % des bronchiolites. Viennent ensuite le virus para-influenza III, les adénovirus, les rhinovirus, les entérovirus [38,39].

Après l'âge de trois ans, la fréquence des épisodes respiratoires d'origine virale diminue.

1.2.2.2. Causes bactériennes des IRB

Les bactéries en cause sont avant tout le pneumocoque et *M. pneumoniae*. Le pneumocoque est observé à tout âge. *M. pneumoniae* est cliniquement rare avant l'âge de cinq ans [25,26,28,29,40–42]. *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* (anciennement *Moraxella catarrhalis*) et *Chlamydia pneumoniae* (reclassée en *Chlamydophila pneumoniae*) ne jouent qu'un rôle mineur. La fréquence relative des différentes bactéries en cause dans les principales études est donnée dans le Tableau 6.

1.2.2.3. Co-infections

Les co-infections, qu'ils s'agissent de co-infections virales, ou de co-infections virus-bactéries sont retrouvées dans 15 à 25 % des cas [21,37,43] (Tableau 6).

Tableau 6
Étiologies des pneumonies communautaires de l'enfant.

Auteurs	Turner [21]	Gendrel [23]	Block [25]	Heiskanen [26]	Wubbel [28]	Quinet [30]	Claesson [44]	Ruuskanen [45]	Esposito [37]	Michelov [32]
Type d'étude	UH	UH	NH	NH	UH	UH	UH	ND	UH	H
Âge	2 mois –5 ans	18 mois –15 ans	3–12 ans	3 mois–4 ans	6 mois –16 ans	3 mois –5 ans	1 mois –15 ans	6 mois –14 ans	2–5 ans	2–17 ans
Nombre de cas	98	104	260	201	168	102	36	50	196	154
Causes virales (%)	39	28	ND	25	20	23	31	60	ND	45
V.R.S. (%)	28	9,6	ND	21	7,7	8,8	20	28	ND	
Pneumocoque (%)	17	13	< 1	28 ^a	27 ^a	7,8	13 ^a	18 ^a	24,5	73
<i>H influenzae</i> (%)	< 1	0	< 1	6	0	0	0,9	12	ND	ND
<i>M. pneumoniae</i> (%)	ND	39	27 ^b	22	7 ^b	8,8	9,8	20	30	14
<i>C. pneumoniae</i> (%)	ND	< 1	28	14	6	2	ND	ND	6	9

UH : Urgences hospitalières ; NH : Non hospitalières ; ND : Non déterminé ; H : hospitalières ; V.R.S. : Virus respiratoire syncytial.

^a Indique que le diagnostic a été sérologique (dans les pays nordiques).

^b Indique que cultures et méthodes d'amplification génique (*polymerase chain reaction* – PCR) ont été utilisées en plus de la sérologie pour le diagnostic.

1.3. Examen radiologique

Il est important de rappeler que la décision de réaliser une radiographie ne doit pas faire retarder la mise sous antibiotique si l'indication en a été posée. Lors de manifestations respiratoires basses chez l'enfant, il n'y a pas de corrélation satisfaisante entre les signes cliniques et les constatations de la radiographie thoracique [8].

1.3.1. Indications de la radiographie thoracique

Les indications de la radiographie thoracique dans les 24 premières heures sont :

- enfant fébrile avec auscultation pulmonaire évocatrice (crépitants, sous-crépitations...) et/ou tachypnée (en dehors des bronchiolites) ;
- fièvre inexplicable (prolongée ou mal tolérée), en particulier chez le nourrisson ;
- toux fébrile persistante ou accompagnée de tachypnées croissantes (en dehors des bronchiolites) ;
- pneumonies récidivantes et/ou suspicion de corps étranger inhalé ;
- doute diagnostique entre bronchite et pneumonie.

Une radiographie thoracique de face, en inspiration et en position debout est le seul cliché à demander [46]. Elle possède une valeur prédictive positive de 88 % et une valeur prédictive négative de 97 % [47].

Le cliché de profil systématique d'emblée est inutile. Il n'apporte un élément diagnostique que dans 2 % des cas.

L'absence de toute anomalie clinique (fièvre, tachypnée, signes physiques de lutte, diminution du murmure vésiculaire, râles) a une très forte valeur prédictive négative d'absence de toute anomalie radiologique majeure à type de pneumonie, d'atélectasie, d'épanchement pleural, ou d'adénopathies, avec une sensibilité de 80 % [1,8,13]. Chez les patients associant une auscultation normale, un « wheezing », une toux ou des ronchi [9], la probabilité d'observer des anomalies radiologiques est seulement de 7 %.

En pratique, ne nécessitent pas de radiographie thoracique de première intention :

- un tableau de bronchite aiguë, même lorsqu'il existe une fièvre modérée et de la toux, en l'absence de signe de gravité ;
- un premier épisode de bronchiolite à expression clinique typique et sans signe de gravité.

Les signes prédictifs d'anomalies radiologiques à type de pneumonie sont, surtout chez l'enfant de plus de deux ans [9,13], la fièvre associée à un signe respiratoire anormal : tachypnée, signes de lutte, geignements, râles notamment en foyer [1,8,9] (cf. chapitre 1.1.2.2) (Tableau 7).

Tableau 7
Probabilité d'anomalies radiologiques en fonction des données cliniques.

	Margolis [1]	Zukin [8]	Leventhal [9]
Fièvre élevée	±	++	±
Fréquence respiratoire	++	++	++
Signes de lutte	++	++	++
Toux	ND	++	+
Râles	++	++	+
Ronchi	ND	+	ND
« Wheezing »	ND	–	ND

ND = Non déterminé.

L'absence de tachypnée a une bonne valeur prédictive négative pour éliminer une pneumonie [1,8,12]. Néanmoins certaines pneumonies à pneumocoque s'expriment par un tableau de fièvre isolée notamment chez le jeune enfant ou par un syndrome méningé ou médicochirurgical abdominal. Une radiographie de thorax est nécessaire pour en faire le diagnostic.

1.3.2. Aspects radiologiques

Le diagnostic radiologique de pneumonie repose sur la présence d'une opacité parenchymateuse [47].

- L'opacité est alvéolaire unique ou multiple dans la majorité des cas, exceptionnellement bilatérale, souvent systématisée à un lobe avec un éventuel broncho-

gramme aérien. Elle peut avoir des limites floues, l'aspect systématisé faisant alors défaut. Les foyers de condensation segmentaires ou lobaires constituent l'image la plus évocatrice d'une atteinte bactérienne. Les pneumonies rondes (images sphériques ou ovalaires, à bords plus ou moins nets) sont particulières à l'enfant et très en faveur d'une atteinte bactérienne. L'absence de bronchogramme aérien dans ce contexte peut faire évoquer une tumeur.

- La distension thoracique peut intéresser les deux champs pulmonaires.
- Les signes d'atteinte bronchique se traduisent par une image d'épaississement périhilaire et péribronchique, prédominant dans les régions périhilaires.
- Les troubles de ventilation s'expriment par une image d'atélectasie sous-segmentaire, segmentaire ou lobaire. Il est parfois difficile de faire la part entre le trouble de ventilation et le foyer de condensation rétractile d'une surinfection ou d'une infection bactérienne.
- Les atteintes interstitielles (réticulaires ou réticulonodulaires) partent des hiles et diffusent vers la périphérie ; à un stade plus avancé, la diminution de transparence du parenchyme pulmonaire est globale.
- Des adénopathies médiastinales et/ou intertrachéobronchiques, un épanchement pleural (réaction pleurale de faible importance ou épanchement de la grande cavité) ainsi qu'une image d'abcès sont possibles.

Des pièges classiques sont à éviter :

- Une radiographie de qualité insuffisante (cliché non symétrique, inspiration insuffisante, pénétration non adaptée) ne permet pas d'interpréter les images observées. Les clichés en expiration majorent les opacités alvéolaires. Il existe une variabilité intra- et interobservateur dans l'analyse des signes radiologiques.
- Un délai de 72 heures peut exister entre le début des symptômes et l'apparition de l'image radiologique de pneumonie.
- Deux topographies de foyers de condensation rendent difficiles la mise en évidence de la pneumonie :
 - derrière le cœur (il faut suivre attentivement les coupes diaphragmatiques de la périphérie jusqu'à la colonne vertébrale) ;
 - dans les parties les plus distales des lobes inférieurs, notamment dans les angles costophréniques.

Ces deux localisations justifient donc en cas de doute un cliché de profil.

- Les pneumonies du segment de Nelson (segment supérieur du lobe inférieur) sont souvent masquées par les hiles.
- En cas de suspicion de corps étranger, des clichés thoraciques en inspiration et expiration forcées aident au diagnostic. Le diagnostic formel est alors apporté par la bronchoscopie, qui est nécessaire.

1.3.3. Décision d'hospitalisation en fonction des données radiologiques

La décision d'hospitalisation au décours de la radiographie thoracique repose sur :

- l'existence d'un épanchement pleural (en dehors du comblement d'un cul-de-sac) ;
- la présence d'une pneumonie très étendue (définie par une condensation alvéolaire concernant plus de deux lobes) ou sur une image d'abcès.

1.3.4. Limites du diagnostic étiologique de la radiographie

L'absence de corrélation satisfaisante entre les images radiologiques et la nature du microorganisme responsable (bactérie ou virus) explique que la radiographie de thorax n'est pas l'examen de référence pour établir le diagnostic étiologique.

Pour identifier un processus viral ou bactérien, la radiographie thoracique a une sensibilité de 75 % pour certains auteurs [48,49], 42 à 80 % pour d'autres, et une spécificité de 42 à 100 % [1,50,51].

Le caractère systématisé d'un syndrome alvéolaire radiologique typique même s'il évoque en priorité, dans un contexte clinique, la pneumonie à pneumocoque, n'est pas spécifique et peut être lié à une infection virale ou à *M. pneumoniae*. De même, un aspect d'infiltrat diffus bilatéral plus compatible avec une pneumonie virale ou une bactérie atypique n'exclut cependant pas l'atteinte bactérienne pneumococcique.

L'existence isolée d'un épaississement périhilaire et péribronchique, d'une atteinte interstitielle réticulaire ou réticulonodulaire, d'une distension thoracique isolée aux lobes inférieurs ou diffuse, évoque davantage une pathologie virale ne relevant pas de la prescription d'un antibiotique, quel que soit l'âge de l'enfant.

Des aspects d'infiltrats lobaires, périhilaires, segmentaires, interstitiels, nodulaires peuvent coïncider avec une infection bactérienne [52–54].

Des adénopathies hilaires évoquent a priori une tuberculose et beaucoup plus rarement une tumeur. Néanmoins, une infection virale ou à mycoplasme peut s'accompagner d'adénopathies, mais celles-ci ne sont pas calcifiées.

En pratique, la mise en évidence d'une condensation parenchymateuse dans un contexte clinique évocateur d'une IRB est une indication à l'antibiothérapie en particulier chez l'enfant de moins de trois ans.

1.3.5. Faut-il renouveler la radiographie thoracique à la fin du traitement ?

Dans la littérature, un premier épisode de pneumonie à pneumocoque facilement résolutif ne justifie pas de contrôle radiologique à un mois. L'amélioration clinique, même sans guérison complète, d'un premier épisode de pneumonie communautaire ne justifie pas de nouvelle radiographie pulmonaire en cours d'évolution, a fortiori s'il n'en découle pas de modification thérapeutique. En règle générale, les anomalies radiologiques sont lentes à régresser pouvant demander jusqu'à quatre semaines [55].

Néanmoins, certains pneumopédiatres recommandent de réaliser un cliché de thorax de contrôle à un mois d'évolution.

La suspicion clinique de la survenue de complications (épanchement pleural, abcès...) au cours de l'évolution pourrait justifier la demande d'un cliché de contrôle.

Certaines étiologies (infections virales sévères ou à mycoplasme) comportent un risque de séquelles. Elles justifient une radiographie pulmonaire de contrôle à un mois et parfois des explorations fonctionnelles respiratoires. L'existence initiale d'adénopathies, d'épanchement pleural, de pneumonie ronde justifie une radiographie de contrôle pour s'assurer de leur disparition.

1.4. Examens complémentaires en ambulatoire

Déterminer précisément l'étiologie d'une pneumonie chez l'enfant est difficile du fait du site particulier de l'infection, le poumon, qui ne peut être exploré avec une sensibilité suffisante que par des techniques invasives. Les examens accessibles sont biologiques et microbiologiques.

1.4.1. Examens biologiques

La réalisation d'un bilan biologique n'est pas systématique en ambulatoire. Les examens biologiques usuels sont la numération formule sanguine (NFS), la *C-reactive protein* (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS).

Ces différents tests pris isolément ne peuvent à eux seuls différencier avec certitude une pneumonie virale d'une pneumonie bactérienne. L'ensemble des études montre les limites de ces examens à différencier les infections virales des bactériennes, les infections pneumococciques des autres infections bactériennes [21,51,56,57]. Si un bilan est pratiqué, les seuls paramètres évocateurs d'une infection bactérienne pneumococcique sont l'existence d'une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles (taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 10 000/mm³) ou d'une CRP élevée, supérieure à 60 mg/l. La VS est d'interprétation difficile chez le petit enfant.

Les données des quatre principales études dans ce domaine sont résumées dans les Tableaux 8A et 8B.

Korppi [56] en Finlande a évalué l'intérêt de la NFS, de la CRP et de la VS lors de pneumonies présumées à pneumocoque

Tableau 8A

Caractéristiques biologiques lors de pneumonies virales ou bactériennes

	Turner [21]		Isaacs [51]		Korppi [56]	
	Infection virale	Infection bactérienne	Infection virale	Infection bactérienne	Infection virale	Infection à <i>S. pneumoniae</i>
Globules blancs						
Moyenne (/mm ³)	13 700	16 900	18 900	18 300	12 300	16 200
DS	7700	7800			8100	8100
Polynucléaires neutrophiles						
Moyenne (/mm ³)	6439	9802	10 886	12 132	7000	13 400
CRP						
Moyenne (mg/l)	25	57	94	129	40,9	89,9
DS	16	61	124	129	48,8	102,2

DS = Déviation standard ; PN = Polynucléaires neutrophiles ; CRP = *C-reactive protein*

Tableau 8B

Caractéristiques biologiques lors d'une pneumonie à pneumocoque avec bactériémie

Toikka [57]	Nombre d'enfants	Pourcentage d'enfants (%)
Globules blancs (/mm ³)		
< 4000	0	
4000–9900	4	5
10 000–14 900	8	10
> 15 000	67	85
Neutrophiles (%)		
< 60	2	7
60–69	5	19
70–79	9	33
80–89	8	30
≥ 90	3	11
CRP (mg/l)		
< 20	12	15
20–59	14	17
60–179	34	42
≥ 180	21	26

chez 161 enfants. Le diagnostic de pneumonie à pneumocoque était uniquement établi sur des résultats sérologiques, qui constituent un « gold standard » contestable. Il est apparu que les valeurs de la CRP et de la VS ne permettaient pas de distinguer une infection pneumococcique d'une autre. Le seul paramètre statistiquement différent entre les deux groupes était le taux de polynucléaires neutrophiles ($> 10\,000/\text{mm}^3$) comme cela avait été montré auparavant par Turner [21] (Tableau 8A).

La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative de ces paramètres, évaluées par Korppi [56] au cours de son étude sont mentionnées dans le (Tableau 9).

En pratique ambulatoire, les examens biologiques se limitent à la NFS et la CRP. Ils peuvent certes aider au diagnostic de pneumonie à pneumocoque, mais seul un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques peut orienter le diagnostic étiologique et de ce fait la décision thérapeutique.

Les tableaux de bronchiolite et bronchite, le plus souvent d'origine virale, ne requièrent pas d'examen biologique.

1.4.2. Examens microbiologiques

1.4.2.1. L'hémoculture

Parmi les examens microbiologiques, seule l'hémoculture est l'examen de référence. Lors des études faites au cours de pneumonies confirmées radiologiquement, elle est positive au mieux dans 10 % des cas [26,45,58]. De ce fait, la réalisation d'hémocultures en pratique de ville pour établir un diagnostic de certitude n'apparaît pas justifiée. Si elle est réalisée, elle doit précéder la mise en route du traitement et ne pas le retarder. Positive, elle apporte la certitude de la bactérie (*S. pneumoniae* le plus souvent) responsable de la pneumonie. La culture de la bactérie permet en outre de tester sa sensibilité aux antibiotiques.

1.4.2.2. Les sérologies

Les méthodes sérologiques sont utiles pour l'identification d'un agent infectieux (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) lorsque des IgM sont mises en évidence. Néanmoins, le délai d'obtention des résultats est long (supérieur à dix jours) dans la grande majorité des cas. Ils ne contribuent donc ni à une décision thérapeutique initiale, ni à un changement précoce de traitement, qui sera fonction d'éléments cliniques et radiologiques. D'un résultat positif pourrait théoriquement découler une durée de traitement plus adaptée. Par ailleurs, ces méthodes ont un intérêt épidémiologique certain. Les méthodes de biologie moléculaire (PCR) pour le diagnostic des bactéries atypiques ne sont pas disponibles en routine de laboratoire.

1.4.2.3. L'examen cyto bactériologique des crachats

L'examen cyto bactériologique des crachats, de réalisation difficile chez l'enfant, n'a guère d'intérêt en ambulatoire. Il reflète le plus souvent la flore oro- ou rhinopharyngée ce qui rend difficile la détermination de la responsabilité de la bactérie en cause.

2. Bronchiolites aiguës virales

2.1. Infections bactériennes au cours des bronchiolites

La cause la plus fréquente de bronchiolite aiguë est virale. Le problème des surinfections bactériennes des bronchiolites aiguës virales a été assez peu étudié dans les publications médicales.

Le risque d'infection bactérienne invasive est faible au cours des bronchiolites.

Dans l'étude prospective de Kuppermann [59] parmi les 156 enfants de moins de deux ans ayant une bronchiolite, aucun n'avait de bactériémie, vs 2,7 % des 261 témoins (enfants fébriles de même âge).

L'étude rétrospective d'Antonow [60] a porté sur 282 enfants âgés de moins de deux ans et hospitalisés pour bronchiolite. Une infection bactérienne a été mise en évidence chez cinq d'entre eux (1,8 % des cas) ; il s'agissait d'une bactériémie à pneumocoque, d'une méningite sans germe authentifié et de trois infections urinaires (une à *Klebsiella oxytoca* et deux à *Escherichia coli*). Ce taux de 1,8 %, nettement inférieur à celui de 8,6 % rapporté chez des enfants fébriles de moins de 90 jours [61], est comparable à celui de 1,4 % d'infections sévères enregistré chez les enfants à bas risque d'infection bactérienne dans la même étude.

Tristram [62], lors d'une étude portant sur 189 enfants hospitalisés pour bronchiolite à virus respiratoire syncytial (VRS), a trouvé quatre hémocultures positives à pneumocoque soit 0,5 %.

Hall [63] a mené une étude prospective pendant neuf ans : sur 1706 enfants hospitalisés pour une affection respiratoire aiguë, 565 avaient une infection documentée à VRS. Le taux global d'infection bactérienne (invasive) a été de 1,2 % et même de 0,6 % chez les 352 enfants qui n'avaient pas reçu d'antibiotiques. L'auteur a rapporté une plus grande proportion (4,5 %) d'infections chez les enfants qui avaient reçu une antibiothérapie parentérale ($p < 0,01$), notamment d'une durée de cinq jours ou plus. Dans le groupe n'ayant pas reçu d'antibiotique, il s'était agi deux fois d'un pneumocoque

Tableau 9

Paramètres diagnostiques au cours de pneumonies pneumococciques et non pneumococciques

Paramètres	Sensibilité %	Spécificité %	Valeur prédictive positive %	Valeur prédictive négative %
CRP > 60 mg/l	26	83	43	76
VS > 33 mm à H1	25	73	38	84
GB > 15 000/mm ³	33	60	29	64
PN > 10 000 /mm ³	28	63	28	64

H1 = première heure ; CRP = *C-reactive protein* ; VS = Vitesse de sédimentation ; GB = Globules blancs ; PN = Polynucléaires neutrophiles.

(une hémoculture positive et une détection d'antigène capsulaire d'un pneumocoque dans les urines). Dans le groupe ayant reçu des antibiotiques, un pneumocoque a été retrouvé à deux reprises (antigène capsulaire positif dans les urines) et un *Haemophilus* a été trouvé dans une hémoculture. Enfin aucun cas de bactériémie, de méningite ni d'infection urinaire n'est rapporté dans l'étude de Liebelt [64].

Il est difficile d'évaluer le risque de la surinfection ou de la co-infection des voies respiratoires car les critères diagnostiques sont variables d'une étude à l'autre et la fréquence des surinfections diffère. Les critères permettant d'affirmer une surinfection bronchique et/ou pulmonaire sont sujets à discussion et la bactérie en cause est difficile à mettre en évidence avec les moyens dont on dispose.

L'étude de Korppi [65] est centrée sur les co-infections bactériennes chez les enfants hospitalisés ayant une infection documentée à VRS : 90 enfants porteurs d'infections des voies aériennes supérieures ou inférieures ont été évalués cliniquement, pas toujours radiologiquement. Une étude sérologique (deux prélèvements à trois et quatre semaines d'intervalle) a évalué les anticorps d'*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, et de pneumocoque. Une recherche d'antigène polysaccharidique de pneumocoque et d'*H. influenzae* a également été réalisée.

Les résultats ont été comparés à ceux de 91 enfants hospitalisés pour un tableau comparable durant la même période mais sans infection à VRS. Dans le groupe VRS, 59 % des enfants avaient une atteinte parenchymateuse (pneumonie) et 37 % une otite moyenne aiguë. Dans le groupe non-VRS, 39 % présentaient des arguments sérologiques en faveur d'une infection bactérienne, le pneumocoque étant rendu responsable de 57 % de ces infections bactériennes, et *H. influenzae* non-typable de 29 % des infections bactériennes identifiées. Il est cependant à noter que les deux groupes VRS et non-VRS n'étaient pas comparables, l'un ayant fourni des données cliniques et l'autre des résultats bactériologiques.

L'étude multicentrique de Dutau [66] a documenté par examen cytotactériologique des crachats, la colonisation bactérienne de 205 nourrissons âgés de 1 à 12 mois ayant présenté un ou deux épisodes de bronchiolite aiguë. Quarante-vingt-dix (44 %) des enfants avaient une bactériologie positive à j1 ou j3. Parmi les 151 bactéries isolées, trois étaient prédominantes (105/151, soit 69,5 %). Il s'est agi de *H. influenzae* (55 souches, 36 % des bactéries) dont 40 % étaient producteurs de bêta-lactamases, de *B. catarrhalis* (26 souches, 17 % des bactéries) productrices à 100 % de bêta-lactamases, et de *S. pneumoniae* (24 souches, 16 % des bactéries) dont 54 % étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline et 54 % résistantes aux macrolides.

Cependant, la fréquence habituelle du portage de ces bactéries dans les voies aériennes supérieures et l'absence de groupe témoin rendent toute conclusion difficile.

2.2. Traitements antibiotiques au cours des bronchiolites

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les critères cliniques et/ou biologiques devant conduire à la prescription d'une antibiothérapie au cours des bronchiolites

aiguës. L'antibiothérapie initiale au cours d'une bronchiolite n'est pas préconisée.

Certaines complications ou pathologies associées requièrent une antibiothérapie discutée au cas par cas :

- fièvre élevée (supérieure ou égale à 39 °C) persistant au-delà de trois jours d'évolution ;
- otite moyenne aiguë purulente associée (mais non la simple otite congestive) ;
- pneumonie et/ou une atelectasie à la radiographie de thorax.

L'élévation de la CRP et des polynucléaires neutrophiles est toujours à replacer dans le contexte clinique, c'est-à-dire dans les cas où ces examens ont été jugés nécessaires.

Si l'on considère que *H. influenzae*, *B. catarrhalis* et *S. pneumoniae* sont les trois principales bactéries rencontrées, l'antibiothérapie probabiliste, lorsqu'elle est indiquée, repose sur l'association amoxicilline-acide clavulanique, le céfuroxime-axétil et le cefpodoxime-proxétil. Ces derniers sont en effet les mieux adaptés au traitement ambulatoire de première intention parmi les antibiotiques oraux qui sont indiqués (AMM) dans les infections des voies respiratoires basses de l'enfant.

3. Bronchites aiguës de l'enfant

3.1. Les étiologies

L'étiologie virale est la plus fréquente. Les virus en cause sont : virus respiratoire syncytial (VRS), virus influenza, adénovirus, myxovirus, rhinovirus, et moins souvent les virus de la rougeole et de la varicelle.

Les seules bactéries contribuant à l'apparition d'une bronchite aiguë sont *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et *Bordetella pertussis*. Après l'âge de trois ans, *M. pneumoniae* peut être responsable d'une trachéobronchite fébrile [24,67,–69]. Les deux autres bactéries sont plus souvent responsables d'un tableau de toux persistante ; *C. pneumoniae* chez les enfants d'une dizaine d'années et au-delà [70] et *B. pertussis* chez les enfants non ou mal vaccinés ou à distance du dernier rappel. L'implication des bactéries *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *B. (Moraxella) catarrhalis*, n'est pas démontrée dans les bronchites aiguës.

Devant un tableau de bronchite aiguë fébrile bien supportée et d'apparition récente, l'administration d'antibiotique ne trouve pas de justification, quel que soit l'âge, chez l'enfant sans facteur de risque.

3.2. Le diagnostic

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

La démarche diagnostique du praticien est :

- d'identifier le contexte (terrain et facteurs de risque) ;
- de ne pas méconnaître une infection bactérienne associée, haute (otite moyenne aiguë) ou parenchymateuse (pneumonie), en particulier chez l'enfant de moins de deux ans.

À cet âge, le diagnostic différentiel entre bronchite aiguë et pneumonie est parfois difficile à établir sur le seul tableau clinique : il est de règle de recourir à la radiographie thoracique en cas de suspicion clinique de pneumonie.

3.3. L'évolution : les traitements antibiotiques

L'évolution vers la guérison spontanée est observée en une dizaine de jours. Il a été démontré que les antibiotiques ne réduisaient pas la durée d'évolution de la maladie et ne prévenaient pas la survenue d'infections bactériennes secondaires.

En l'absence d'étude spécifique concernant la bronchite chez l'enfant, l'attitude retenue découle donc de l'expérience quotidienne. Chez l'enfant sans facteur de risque, la littérature ne met pas en évidence de risque lié à la non-prescription d'antibiotiques. La pratique quotidienne montre que l'expectoration (exceptionnelle chez l'enfant) ne dure en général pas au-delà de dix jours. La durée de la toux est très variable, de cinq à dix jours dans la plupart des cas.

L'apparition de sécrétions purulentes, recueillies au décours d'une séance de kinésithérapie lors d'une bronchite aiguë chez un enfant sans facteur de risque n'est pas synonyme de surinfection bactérienne.

Afin de confirmer le bien-fondé de l'abstention d'antibiothérapie au cours des bronchites aiguës de l'enfant, il est souhaitable de mettre en œuvre des études de méthodologie indiscutable permettant de répondre aux points suivants : délai de disparition de la toux, évolution de la maladie, survenue de complications.

En pratique, chez un enfant sans facteur de risque, l'abstention de toute prescription antibiotique en cas de bronchite aiguë est la règle.

Dans les situations de persistance des symptômes au-delà de trois jours (fièvre supérieure à 38,5 °C, toux supérieure à dix jours...) une complication (pneumonie...) ou une autre cause (OMA...) doivent être recherchées et traitées.

L'attitude choisie ne s'adresse qu'aux enfants sans facteur de risque. Néanmoins, il n'y a pas dans la littérature d'identification ou de validation des facteurs de risque au cours des bronchites aiguës. Il est proposé d'extrapoler aux bronchites aiguës les principaux facteurs de risque identifiés (cf. chapitre 1.1.6.6) pour les pneumonies communautaires de l'enfant. Cette extrapolation est validée par la pratique quotidienne.

4. Pneumonies communautaires (acquises hors du milieu hospitalier) de l'enfant

La stratégie diagnostique et thérapeutique doit toujours tenir compte de :

- l'absence de tableau clinique et/ou radiologique sensible et spécifique permettant de prédire l'agent infectieux (virus ou bactérie) responsable ;
- l'absence en pratique courante ambulatoire d'examen permettant un diagnostic microbiologique fiable et surtout rapide ;

- l'absence de molécule antibiotique, ayant une autorisation de mise sur le marché, couvrant l'ensemble des bactéries potentiellement en cause.

Chez l'enfant sans facteur de risque, cette stratégie est fondée sur des éléments liés à l'épidémiologie microbienne pédiatrique générale et locale.

Il n'y a pas d'antibiotique actuellement commercialisé, facilement administrable en ville, actif sur l'ensemble des bactéries en cause.

4.1. Les étiologies

Les connaissances concernant l'étiologie actuelle des pneumonies communautaires reposent sur des études épidémiologiques. Elles mettent en évidence des incidences très variables des différents pathogènes en cause.

En raison du faible nombre d'études ambulatoires, l'épidémiologie bactérienne repose, par extrapolation, sur des séries hospitalières qui, même si elles concernent des malades inconstamment hospitalisés, constituent un biais de recrutement. D'une étude à l'autre, les méthodologies diffèrent du fait des moyens diagnostiques mis en œuvre. Ceci peut expliquer les différences observées dans les résultats. Un diagnostic sérologique du pneumocoque a tendance à augmenter sa responsabilité, d'autant plus que le nombre d'antigènes utilisés est plus important. Pour *H. influenzae*, commensal des voies aériennes supérieures, l'interprétation des sérologies bactériennes est difficile. Des sujets sains porteurs de cette bactérie dans leur rhinopharynx, ont des sérologies positives, ce qui surestime son rôle pathogène. L'adjonction, à une sérologie, d'une méthode d'amplification génique de type *polymerase chain reaction* (PCR) pour rechercher *M. pneumoniae* peut augmenter la fréquence avec laquelle il est trouvé en laboratoire spécialisé. Enfin, pour les *C. pneumoniae*, certaines méthodes de sérologie ont des sensibilités différentes.

Les données épidémiologiques sont propres à chaque pays, avec des variations dans les fréquences des différents agents pathogènes.

*L'épidémiologie des pneumonies est sensiblement différente avant et après trois ans. Avant trois ans, les virus et le pneumocoque prédominent, après trois ans, le pneumocoque et *M. pneumoniae* sont les agents étiologiques les plus fréquents.*

La responsabilité de *S. pneumoniae* est retrouvée dans 13 à 28 % des pneumonies selon les études (cf. Tableau 6) : le diagnostic est fait par hémoculture (positive dans 10 % des cas), par antigènes solubles sériques ou urinaires et, dans les pays nordiques, par des études sérologiques ou même des ponctions pulmonaires [71]. L'étude californienne « Kaiser permanente » reflète indirectement la place du pneumocoque dans les pneumonies de l'enfant. Elle a porté sur l'efficacité du vaccin 7 valences conjuguées à la protéine porteuse diphthérique CRM197. Elle a montré une réduction de 73 % des pneumonies confirmées radiologiquement lorsque le diamètre du foyer radiologique est supérieur à 2,5 cm, de

33 % des pneumonies confirmées radiologiquement lorsque le diamètre du foyer radiologique est inférieur à 2,5 cm, et de 11 % des consultations pour pneumonie [72].

Cependant, à ce jour, la vaccination antipneumococcique ne modifie pas la conduite à tenir dans les pneumonies de l'enfant. Les indications de cette vaccination sont celles recommandées dans le calendrier vaccinal [73].

Si les infections à *H. influenzae* sérotype B ont pratiquement disparu depuis la généralisation de la vaccination contre cette bactérie, la place des autres sérotypes et des souches non typables est diversement appréciée.

Les infections provoquées par les souches non typables sont difficiles à documenter. Seules les études fondées sur des prélèvements d'expectoration ou des sérologies leur reconnaissent un rôle non négligeable [18,23,26,45,74,75]. Dans les études comportant une sérologie (littérature anglo-saxonne), *H. influenzae* non typable représenterait 3 à 10 % des cas chez le petit enfant [15,76]. Seules les études dans les pays en voie de développement les retrouvent par hémoculture [77]. En Europe ces souches ne sont quasiment jamais observées dans les hémocultures ou les ponctions pleurales. Enfin, elles n'ont pas été trouvées responsables d'échecs documentés ni de complications suppuratives.

Plusieurs études révèlent une incidence de 6 à 40 % pour les infections à bactéries dites intracellulaires [40,41,78]. Certains signes cliniques comme le « wheezing » seraient significativement plus souvent rencontrés lors de ces infections [79].

- *M. pneumoniae* serait ainsi à l'origine de 20 à 40 % des pneumonies communautaires après l'âge de cinq ans [37,78]. Dans les études récentes, il apparaît comme agent pathogène fréquent dès l'âge de deux ans [25,37,80,81]. Il est exceptionnellement en cause avant l'âge d'un an. Les chiffres élevés rapportés dans certaines séries correspondent probablement à des épidémies ou à des malades vus après échec du traitement par les bêta-lactamines. Par ailleurs, les variations observées selon les études, dépendent également de la technique de diagnostic et du type de recrutement.
- *C. pneumoniae* est trouvé dès l'âge de cinq ans [80] et surtout après dix ans. L'importance de cette bactérie dans les pneumonies de l'enfant varie beaucoup selon les études [25,37,68,79,82–84], avant tout pour des raisons techniques, les études utilisant la culture et la PCR trouvant des taux plus élevés. Dans les dernières séries européennes, les taux sont de l'ordre de 2 à 9 %.

Dans les pneumonies, la fréquence de *B. catarrhalis*, est mal connue. Elle serait de l'ordre de 3 % dans des études comportant des méthodes sérologiques [26,44].

4.2. Les résistances bactériennes

4.2.1. Fréquence des résistances acquises

4.2.1.1. Pneumocoque

Pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Le mécanisme de résistance est lié à des modifica-

tions des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) cible des bêta-lactamines. Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres bêta-lactamines telles que l'amoxicilline ou les céphalosporines. Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important. L'interprétation des CMI se fait selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme comme indiqué dans le Tableau 10.

Tableau 10
Concentrations critiques définies pour les bêta-lactamines et le pneumocoque

	S	I	R
Péni-G	= 0,06	0,12–1	> 1
Autres bêta-lactamines : dont amoxicilline, ceftriaxone...	= 0,5	1–2	> 2

S : sensible ; I : inconstamment sensible ;
R : résistante.

Les souches de sensibilité diminuée (inconstamment sensible) sont définies par :

- des CMI supérieures à 0,5 µg/ml pour l'amoxicilline ou les céphalosporines de troisième génération par voie injectable ;
- des CMI supérieures à 0,064 µg/ml pour la pénicilline G.

Les dernières données issues du Centre national de référence des pneumocoques révèlent une faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée, voire une diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes [85,86]. En 2003, 47 % des souches isolées par hémoculture chez l'enfant étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline avec 24 % de souches intermédiaires à l'amoxicilline. En revanche, les souches résistantes à l'amoxicilline étaient peu fréquentes (1,4 %). Chez les enfants de moins de deux ans, le taux de résistance était plus élevé : 60 % de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 30 % d'intermédiaire à l'amoxicilline et 2 % de résistance à l'amoxicilline [86].

Il est important de souligner que l'existence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines dans les infections respiratoires ne contre-indique pas l'emploi de ces antibiotiques à condition de les utiliser à une posologie appropriée permettant de surmonter la résistance et de maintenir l'activité clinique.

Pneumocoques résistants aux macrolides. Le taux de résistance à l'érythromycine des souches de pneumocoques isolées dans les hémocultures était de 52 % en 2003. Ce taux s'élève considérablement (jusqu'à 93 %) pour les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La résistance à l'érythromycine confère une résistance croisée à l'ensemble des macrolides dans 95 % des cas. Ainsi, il n'est pas recommandé d'administrer un macrolide dans le traitement de pneumonies supposées à pneumocoque.

4.2.1.2. *H. influenzae* et *B. catarrhalis*

Trente à 40 % des souches de *H. influenzae* et environ 90 % des souches de *B. catarrhalis* sont résistantes à l'amoxicilline.

4.2.2. Impact de la résistance sur le pronostic

Le rôle de la résistance aux bêtalactamines a été récemment évalué dans le pronostic des IRB chez l'adulte et l'enfant.

Dans l'étude prospective de Pallarès [87], réalisée sur dix ans chez 504 adultes atteints de pneumonies à pneumocoque, la mortalité n'est pas significativement différente selon que le pneumocoque est sensible ou de sensibilité diminuée à la pénicilline. Elle est corrélée au terrain sous-jacent.

Des résultats semblables sont retrouvés en pédiatrie. Le risque de résistance du pneumocoque est augmenté si l'enfant a reçu des antibiotiques dans le mois précédent ou s'il a un statut d'immunosuppression (VIH) [88]. Friedland [89] et Tan [88] n'ont pas observé de différence significative pour la rétrocession des symptômes (fièvre, détresse respiratoire) et la mortalité, que les souches de pneumocoques soient sensibles ou de sensibilité diminuée à la pénicilline. Le pronostic était lié au terrain (maladies sous-jacentes, VIH...) et à la sévérité initiale de la maladie (tableau infectieux, détresse respiratoire), et non au niveau de résistance de la bactérie ; le niveau de résistance correspondait en 1995, à des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieure ou égale à 2 mg/l [89]. La mise en évidence d'un haut niveau de résistance (défini par une CMI supérieure à 2 mg/l) pourrait faire modifier la prise en charge thérapeutique.

4.3. Les traitements antibiotiques

En présence d'une pneumonie communautaire avérée de l'enfant, la décision de mise en route d'une antibiothérapie est facilement prise. L'antibiothérapie proposée de première intention est probabiliste par rapport au(x) pathogène(s) supposé(s).

Le choix du traitement repose sur l'âge, l'épidémiologie nationale et régionale, les signes de gravité du tableau clinique, les facteurs de risque. Le choix du traitement doit également tenir compte des caractères de l'antibiotique : activité *in vitro*, pharmacocinétique, concentration tissulaire.

C'est la raison pour laquelle le choix thérapeutique se fait parmi les bêtalactamines et les macrolides.

4.3.1. Résultats d'études cliniques

L'analyse de la littérature des dix dernières années, portant sur l'efficacité d'antibiotiques dans les pneumonies communautaires en pédiatrie est peu contributive à un choix thérapeutique, car pauvre. Il s'agit d'essais thérapeutiques le plus souvent conduits à l'étranger [17,25,28,83,90,91].

Les études dites « en ambulatoire » ont rarement été conduites strictement en ambulatoire et jamais, semble-t-il, en pratique de ville. Elles peuvent avoir été initiées, soit au cours d'une courte hospitalisation [45], soit aux urgences hospitalières [17,28].

Les études de Block et de Harris [25,83] ont été conduites en ambulatoire sans que le lieu de recrutement ait été précisé. Enfin, les modalités de recrutement et de suivi ne sont pas précisées dans les travaux de Carrière et de Klein [90,91].

La méthodologie de ces études est le plus souvent discutable. Il n'y a pas d'antibiotique reconnu comme comparateur de référence dans les IRB de l'enfant.

Les deux familles d'antibiotiques constamment utilisées sont les bêtalactamines (dont les aminopénicillines) et les macrolides. Il n'existe pas d'étude récente ayant porté sur un grand nombre de patients qui ait comparé ces deux classes.

Le nombre de patients varie de 170 [17] à 456 [83] selon les études.

Ces travaux ont été le plus souvent orientés vers la recherche d'une étiologie [25,45] et/ou sur l'efficacité et la tolérance d'un nouvel antibiotique : céfixime [90], cefpodoxime–proxétel [91], clarithromycine [25], azithromycine [28,83].

Les études de Wübbel et de Harris [28,83] portant sur l'efficacité de l'azithromycine sont les plus intéressantes du fait de leur méthodologie correcte (randomisation, double-insu pour Harris, nombre de patients élevé, recherche étiologique) et du choix de la molécule de comparaison en fonction de l'âge : amoxicilline + acide clavulanique avant l'âge de cinq ans, érythromycine après cinq ans. Il se dégage cependant de toutes ces études quelques conclusions communes.

Quelle que soit la molécule utilisée et la bactérie en cause, le taux de succès s'est situé autour de 95 %. Seul Harris [83] a signalé un taux d'échecs plus important (non précisé) chez les enfants âgés de moins de cinq ans, indépendamment du traitement reçu (amoxicilline–acide clavulanique ou azithromycine), qui pourrait s'expliquer à cet âge par une incidence de bactéries atypiques plus faible ou encore par des étiologies virales plus nombreuses.

Dans ces études conduites en ambulatoire dans des pays développés, aucun décès n'a été signalé, ni aucune hospitalisation secondaire pour échec.

Des guérisons spontanées de pneumonies à *M. pneumoniae*, sous traitement inefficace vis-à-vis de cette bactérie et avec disparition des bactéries ont été signalées sous amoxicilline–acide clavulanique [30,83].

La durée du traitement est habituellement de dix jours dans la pneumonie à pneumocoques.

Le traitement ambulatoire est habituellement administré par voie orale [17]. Tsahouras a traité 170 enfants atteints de pneumonies âgés de 6 mois à 18 ans aux urgences d'un hôpital pédiatrique américain [17]. Le traitement a été débuté après randomisation, soit par pénicilline (voie intramusculaire : 50 000 UI/kg par jour) soit par amoxicilline (voie orale : 50 mg/kg par jour), sans différence d'efficacité.

4.3.2. Les recommandations

De nombreux articles comportent des recommandations sur le traitement des pneumonies communautaires de

l'enfant. Il s'agit d'avis d'experts reposant sur des données épidémiologiques établies en fonction de l'âge et sur les habitudes locales, au Canada [7], aux États-Unis [13,14,22] ou en France [92–95].

Il n'y a pas de recommandation dans le *Red Book* (Recommandations en pathologie infectieuse pédiatrique par l'Académie Américaine de Pédiatrie).

4.3.3. Choix du traitement antibiotique

Le choix initial de l'antibiotique se fait en fonction de l'âge (trois ans et plus ; moins de trois ans) et sur la base des deux bactéries les plus fréquentes (*S. pneumoniae* et *M. pneumoniae*). Il se fait donc entre bêta-lactamine et macrolide.

Chez l'enfant, quel que soit l'âge, le traitement antibiotique, s'il est nécessaire, doit être débuté sans tarder dès que le diagnostic d'une pneumonie communautaire est porté. Un retard à la mise en route du traitement peut avoir des conséquences sur le pronostic en terme de complications. Quel que soit l'âge, le risque infectieux le plus important est lié au pneumocoque. L'amoxicilline est le traitement de choix devant toute situation clinique et radiologique évoquant une pneumonie à pneumocoque.

4.3.3.1. Avant l'âge de trois ans

Avant l'âge de trois ans, lors d'une pneumonie communautaire évoquant le pneumocoque, le choix initial parmi les bêta-lactamines, porte sur l'amoxicilline à raison de 80–100 mg/kg par jour en trois prises (80 mg/kg par jour chez le grand enfant, 100 mg/kg par jour chez le plus petit). Les concentrations tissulaires d'amoxicilline même dans le cas d'un traitement oral, sont suffisantes pour un *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée (CMI inférieure ou égale à 2 mg/l) ; dans ce contexte, il n'est pas nécessaire de proposer des posologies supérieures [89].

L'ensemble des données et l'expérience de la pratique quotidienne permettent de faire les remarques suivantes.

- En cas d'allergie bénigne à la pénicilline sans contre-indication aux céphalosporines, les céphalosporines de 3^e génération par voie injectable (IM/IV) sont recommandées. En cas de contre-indication aux bêta-lactamines, l'hospitalisation est souhaitable pour mettre en place une antibiothérapie parentérale adaptée (cf. Annexe 14).
- Il n'y a pas de justification à l'utilisation en ambulatoire, dans les pneumonies communautaires, de bêta-lactamine injectable au seul motif de l'évolution des résistances de *S. pneumoniae*. L'impossibilité d'absorber par voie orale des médicaments, et a fortiori l'existence de vomissements, sont une indication à l'hospitalisation (cf. chapitre 1.1.1.5).
- Les céphalosporines de première génération ne sont pas recommandées, en raison de leur activité insuffisante sur les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- Les céphalosporines orales de deuxième et troisième générations (céfuroxime–axétil, cefpodoxime–proxétil) ne sont pas recommandées en première intention.

Les concentrations atteintes dans le parenchyme pulmonaire ne sont pas optimales. Il est habituellement impossible d'en augmenter la posologie pour des raisons de tolérance ou de biodisponibilité, contrairement à ce qui peut être proposé pour une aminopénicilline. Enfin, elles sont inactives sur les pneumocoques résistants à la pénicilline.

- L'association triméthoprimé–sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) est rarement active sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- Les tétracyclines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de huit ans. Elles ne sont pas recommandées en première intention du fait d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- La pristinamycine n'est pas recommandée avant l'âge de six ans.
- L'association érythromycine–sulfafurazole n'a pas d'AMM dans cette indication.

4.3.3.2. Chez l'enfant de trois ans et plus

Chez l'enfant de trois ans et plus, l'attitude antibiotique initiale s'appuie sur le tableau clinique et radiologique qui peut avoir valeur d'orientation entre une infection à pneumocoque et une infection à bactérie atypique.

Un tableau clinique et radiologique :

- en faveur d'une infection à pneumocoque (début brutal, sévérité des symptômes) relève de l'antibiothérapie telle qu'elle a été proposée ci-dessus ;
- évocateur de *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*, fait considérer comme raisonnable l'utilisation d'un macrolide en première intention. La pristinamycine (macrolide apparenté) peut être utilisée à partir de six ans.

En cas d'allergie avec contre-indication aux bêta-lactamines, la pristinamycine peut être utilisée à partir de l'âge de six ans (en raison de sa forme comprimé et du risque associé de fausse route), dans une forme sans gravité, chez l'enfant sans troubles digestifs (absence de vomissements). Tous les autres cas doivent être hospitalisés.

4.3.3.3. Chez l'enfant sans facteur de risque quel que soit l'âge

Il n'y a pas de justification d'une bithérapie d'emblée en ambulatoire, prescrite au seul motif d'élargir le spectre d'activité du traitement. Cette attitude entraîne une observance thérapeutique médiocre, un cumul des effets indésirables en particulier digestifs, une difficulté d'interprétation des éruptions sous traitement, et un rapport coût–bénéfice peu favorable [92].

4.3.3.4. Durée de traitement

Les durées de traitement reposent sur les avis d'experts et les résultats d'efficacité des derniers essais thérapeutiques. À l'heure actuelle, dans une pneumonie à pneumocoque un traitement par bêta-lactamine est prescrit pour une durée de dix jours. Dans une pneumonie à bactéries atypiques, un traitement par macrolide est donné pendant au moins 14 jours.

Remarque : L'hypothèse d'une pneumonie à *H. influenzae* de type B avant l'âge de cinq ans, est devenue rarissime depuis l'utilisation large de la vaccination anti-*Haemophilus*. De ce fait, l'association aminopénicilline-inhibiteur de bêta-lactamase ne se justifie pas chez l'enfant, quel que soit l'âge, dans le traitement initial d'une pneumonie communautaire. Seul un enfant mal ou non vacciné et/ou la coexistence d'une otite moyenne aiguë purulente doit faire proposer l'association amoxicilline-acide clavulanique dosée à 80 mg/kg par jour d'amoxicilline.

4.4. Évaluation clinique de l'attitude thérapeutique initiale choisie

Aucun antibiotique ne peut prétendre à une efficacité de 100 %, du fait des résistances naturelles ou acquises des bactéries. De ce fait, la gestion du risque d'échec est contemporaine de la mise en place du traitement antibiotique. Une réévaluation clinique est impérative. Elle est d'autant plus précoce :

- que la situation initiale a comporté quelques signes de gravité, sans pour autant justifier une hospitalisation ;
- ou en cas de non-amélioration, voire d'aggravation.

Cette réévaluation se fait à 48–72 heures et se guide davantage sur la réponse clinique que sur la sensibilité de la bactérie, si celle-ci avait été identifiée [89].

À la phase initiale, en règle générale, sous traitement initial efficace, l'amélioration clinique débute avant la 48^e heure. Ce délai varie en fonction de l'agent microbien responsable. Le critère principal d'amélioration est la fièvre. L'apyrexie est souvent obtenue en moins de 24 heures en cas de pneumonie à pneumocoque. La fièvre peut durer de deux à quatre jours dans les autres cas. La toux est résolutive en quelques jours (environ une semaine) mais peut durer plus longtemps en cas d'infection à bactéries atypiques.

En l'absence d'amélioration, sans aggravation, après trois jours de traitement bien suivi, une réévaluation clinique et une évaluation ou une réévaluation radiologique sont nécessaires, pouvant faire reconsidérer le diagnostic.

Lors de la réévaluation à 48–72 heures de traitement, il est recommandé une hospitalisation :

- si une aggravation clinique est constatée ;
- s'il existe certaines constatations radiologiques ou une pathologie sous-jacente possible (pleuropneumopathie, corps étranger inhalé, tuberculose...). La radiographie thoracique doit donc être refaite si l'évolution est défavorable.

En l'absence de critères d'hospitalisation, lors de la réévaluation à 48–72 heures de traitement, différentes options thérapeutiques peuvent être adoptées :

- l'absence d'amélioration sous traitement par amoxicilline doit faire envisager une bactérie atypique et faire remplacer l'amoxicilline par un macrolide en monothérapie [92] ;
- l'absence d'amélioration franche sous traitement par macrolide ne permet pas formellement de remettre en cause l'hypothèse d'un mycoplasme car celui-ci nécessite parfois un délai supplémentaire pour confirmer la

bonne évolution sous antibiotique. La réévaluation peut donc avoir lieu 48 heures plus tard en dehors de tout signe d'aggravation ;

- dans de rares cas (non-spécificité des manifestations cliniques et/ou absence d'amélioration d'une monothérapie), la bithérapie amoxicilline + macrolide peut être utilisée. Une nouvelle évaluation, faite vers le cinquième jour, doit faire hospitaliser l'enfant en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation.

4.5. Vaccination

4.5.1. Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent

L'efficacité vaccinale du vaccin Pn7V contre les infections invasives à pneumocoques dont les pneumonies avec bactériémies a été démontrée dans plusieurs études, réalisées essentiellement aux États-Unis [72,96].

Cependant, le vaccin peut modifier l'épidémiologie bactérienne chez les sujets vaccinés (diminution des pneumocoques appartenant aux sérotypes vaccinaux et augmentation relative des sérotypes non vaccinaux et de *H. influenzae*) [96–100]. Il faut souligner que le vaccin ne remet pas en cause les choix thérapeutiques proposés dans la pneumonie. Les indications de cette vaccination sont celles recommandées dans le calendrier vaccinal en cours [73].

4.5.2. Vaccin *Haemophilus influenzae* de type B

Le vaccin *H. influenzae* de type B a montré son efficacité pour prévenir les infections invasives à *H. influenzae* de type B dont les pneumopathies avec bactériémies [101,102].

4.6. Traitement associé

Les AINS et corticoïdes ne sont pas recommandés en raison du risque important lié à leur utilisation. La prise en charge de la fièvre se fera selon les recommandations de l'Afssaps (cf. Annexe 15) [103].

5. Infections respiratoires basses de l'adulte : généralités

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

Les pneumonies ne représentent qu'une faible proportion (moins de 10 % [104]) 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 [105]) et compte tenu de la mortalité possible (2 à 15 %) rapportée aux pneumonies à pneumocoque et avec une moindre fréquence avec les légionelles, 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 de traitement antibiotique.

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 d'étapes successives :

- le diagnostic ;
- les éléments de la décision de traiter le patient en ville ;
- les éléments du « pari » étiologique ;
- la connaissance du spectre d'activité des antibiotiques.

- *Une première étape est d'identifier les infections respiratoires basses, qu'elles soient ou non associées à une infection respiratoire haute [106–108].*

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) [108].

- *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 [109] entre pneumonie et bronchite aiguë est loin d'apparaître évidente au praticien [110–113], d'où les distorsions entre recommandations et pratique [114].

Le diagnostic de pneumonie est suggéré par l'association d'une fièvre élevée souvent d'apparition brutale (notamment pour le pneumocoque) à des symptômes respiratoires non spécifiques tels que la toux, l'expectoration, la dyspnée, la douleur thoracique [115,116]. 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 supérieure à 38,5 °C [117] ;
- association de toux grasse, polypnée supérieure à 25/min, sueurs nocturnes, fièvre supérieure à 38,5 °C, myalgies, absence de mal de gorge ou de rhinorrhée [118].

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

- association de fièvre supérieure à 38,5 °C, tachycardie supérieure à 100/min, râles crépitants, diminution du murmure vésiculaire, absence d'asthme [119] (seul score validé).

Cependant, la valeur prédictive de ces scores apparaît faible [120], ce qui peut s'expliquer par la faible prévalence des pneumonies au sein des infections respiratoires basses et par la mauvaise reproductibilité interobservateurs des résultats de l'examen clinique thoracique [121].

La présence de signes auscultatoires (râles crépitants) en foyer a une valeur prédictive positive et est corrélée à la présence d'anomalies radiologiques [108,122,123] (Tableau 11).

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 [124,125].

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) :

- *lorsque les données cliniques sont évocatrices du diagnostic de pneumonie (absence d'infection des voies aériennes supérieures, polypnée supérieure à 25/min, tachycardie supérieure à 100/min, température supérieure à 38,5 °C, anomalies auscultatoires notamment râles crépitants en foyer) ;*
- *lorsque les données cliniques sont peu évocatrices du diagnostic de pneumonie mais que le contexte de survenue (comorbidité, âge supérieur à 75 ans, vie en institution) expose à une sémiologie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée.*

Tableau 11
Signes et symptômes suggestifs des infections des voies respiratoires basses

Signes évocateurs d'infection des voies respiratoires basses	Signes évocateurs de pneumonie	Signes évocateurs de bronchite aiguë
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 supérieure à 38,5 °C Tachycardie supérieure à 100/min Polypnée supérieure à 25/min Douleur thoracique Absence d'infection des voies respiratoires hautes Impression globale de gravité Signes auscultatoires en foyer (râles crépitants). Mais symptomatologie trompeuse chez le sujet âgé, en cas de comorbidité et/ou de vie en institution. Le diagnostic doit être confirmé par la radiographie pulmonaire : opacité parenchymateuse.	Fièvre inconstante, généralement peu élevée Brûlure rétrosternale Toux parfois précédée d'infection des voies respiratoires hautes Auscultation normale ou râles bronchiques diffus

Le diagnostic radiologique de pneumonie repose sur la présence d'une opacité parenchymateuse [109,126,127]. 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 apparaître un bronchogramme aérien.

Parfois la sémiologie est moins évocatrice du fait de la multiplicité des foyers alvéolaires, d'un aspect intermédiaire trompeur pseudotumoral de l'opacité alvéolaire ou du caractère interstitiel et/ou diffus des opacités (au cours de certaines pneumonies virales ou à bactéries apparentées) ; 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^e 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...).

6. Pneumonie communautaire de l'adulte

La pneumonie est donc définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë. Elle est dite communautaire si elle est acquise en milieu extrahospitalier ou si, à l'hôpital, elle survient au cours des 48 premières heures du séjour [128].

Il s'agit d'une affection commune et potentiellement grave : 15 % de mortalité globale dans une série hospitalière française [129], aux États-Unis ; sixième cause de décès et première cause de décès d'origine infectieuse [115,116]. Les raisons de cette mortalité sont multiples :

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

Chez le sujet âgé, la pneumonie est plus fréquente et plus sévère en cas de comorbidité [130,131].

La rareté de travaux contributifs en matière d'antibiothérapie des pneumonies communautaires en pratique générale de ville est à souligner, ce qui est regrettable et explique la large part faite aux opinions d'experts (fondées sur des séries de patients hospitalisés) dans les recommandations publiées [128,131–135]. Il est rappelé que les recommandations antérieurement publiées (cf. Annexe 4) 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 radioclinique permettant de prédire avec suffisamment de sensibilité et de spécificité le microorganisme responsable au cours d'une pneumonie communautaire ;
- l'absence d'examen permettant d'obtenir, en pratique courante, un diagnostic microbiologique rapide et fiable ;
- l'importance pronostique d'un traitement initial adapté et rapidement mis en œuvre.

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.

6.1. 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 respiratoires (maladie pulmonaire, BPCO, tabagisme actif), antécédents neurologiques (démence, perte de connaissance, trouble des fonctions supérieures), diabète, insuffisance

Tableau 12
Indication de la radiographie thoracique [106–108]

Radiographie initiale	Radiographie ultérieure (en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation clinique sous traitement bien suivi)
<p><i>pour le diagnostic positif de pneumonie :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – en cas de suspicion clinique (absence d'infection associée des voies aériennes supérieures, polypnée supérieure à 25/min, tachycardie supérieure à 100/min, température supérieure à 38,5 °C, anomalies auscultatoires/râles crépitants en foyer) – sémiologie d'infection respiratoire basse et comorbidité, âge supérieur à 75 ans ou vie en institution <p><i>elle permet également :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – la recherche d'une complication (épanchement pleural, excavation...) – d'une comorbidité (néoplasie) 	<p>recherche de complication</p> <p>diagnostic initial erroné</p>

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 [136] et ont conduit à la définition d'un score de mortalité tenant compte, en les pondérant, des éléments suivants :

- âge supérieur à 65 ans ;
- atteinte des fonctions supérieures ;
- atteinte des fonctions vitales (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, pouls supérieur à 120/min, polypnée supérieure 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. Par ailleurs, l'utilisation de ce score pourrait conduire à hospitaliser des malades au seul motif de leur âge supérieur à 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 en 1997 [137] 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 fondées sur les éléments suivants (Fig. 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 supérieure ou égale à 30/min, pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, température inférieure à 35 °C ou supérieure ou égale à 40 °C, fréquence cardiaque supérieure ou égale à 125/min ; données biologiques et radiologiques : pH artériel inférieur à 7,35, urée supérieure ou égale à 11 mmol/l, natrémie inférieure à

130 mmol/l, hémocrite inférieur à 30 %, PaO₂ inférieur à 60 mmHg, présence d'un épanchement pleural.

Les auteurs individualisent cinq 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 :

- 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 ;
- 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 ;
- les patients de classe IV et V présentent un risque de mortalité important (8 à 31 %) et doivent être hospitalisés d'emblée.

Selon une étude récente, certains patients appartenant à la classe II ou III bien sélectionnés (absence de signes de gravité respiratoire, comorbidité(s) stabilisé(s), absence de complication pleurale, absence de problèmes sociaux) pourraient également être traités en ambulatoire aussi efficacement qu'en hospitalisation [138].

Le score de Fine, qui reste la référence, comporte cependant certaines limites. En effet, la cohorte de validation très importante (près de 50 000 patients) ne contenait que peu de patients traités en ambulatoire. Par ailleurs, il peut apparaître complexe à utiliser avec ses 20 variables dont certaines ne sont pas disponibles d'emblée à domicile. Les aspects psychosociaux ne sont pas pris en compte dans le score ainsi que certaines pathologies associées (immunodépression par exemple). Or, ils peuvent être une contre-indication au traitement à domicile même chez des patients à bas risque. Il faut donc avoir connaissance de ces réserves lors de son utilisation.

Plus récemment, un autre score (score CURB 65) établi par la British Thoracic Society (BTS) a été validé. Il présente l'avantage de la simplicité. Ce score a été adopté dans les recommandations les plus récentes de la BTS [139].

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

- bronchopneumonie chronique avec trouble ventilatoire obstructif (BPCO) [139] ;
- diabète sucré non équilibré ;
- état d'immunodépression chronique (corticothérapie par voie générale ou traitement immunodépresseur dans les six mois, splénectomie, chimiothérapie dans les six mois, infection à VIH avec CD4 inférieur à 200/mm³, sida, cachexie...) ;
- drépanocytose ;
- antécédent de pneumonie bactérienne ;
- hospitalisation dans l'année précédente [136,140,141].

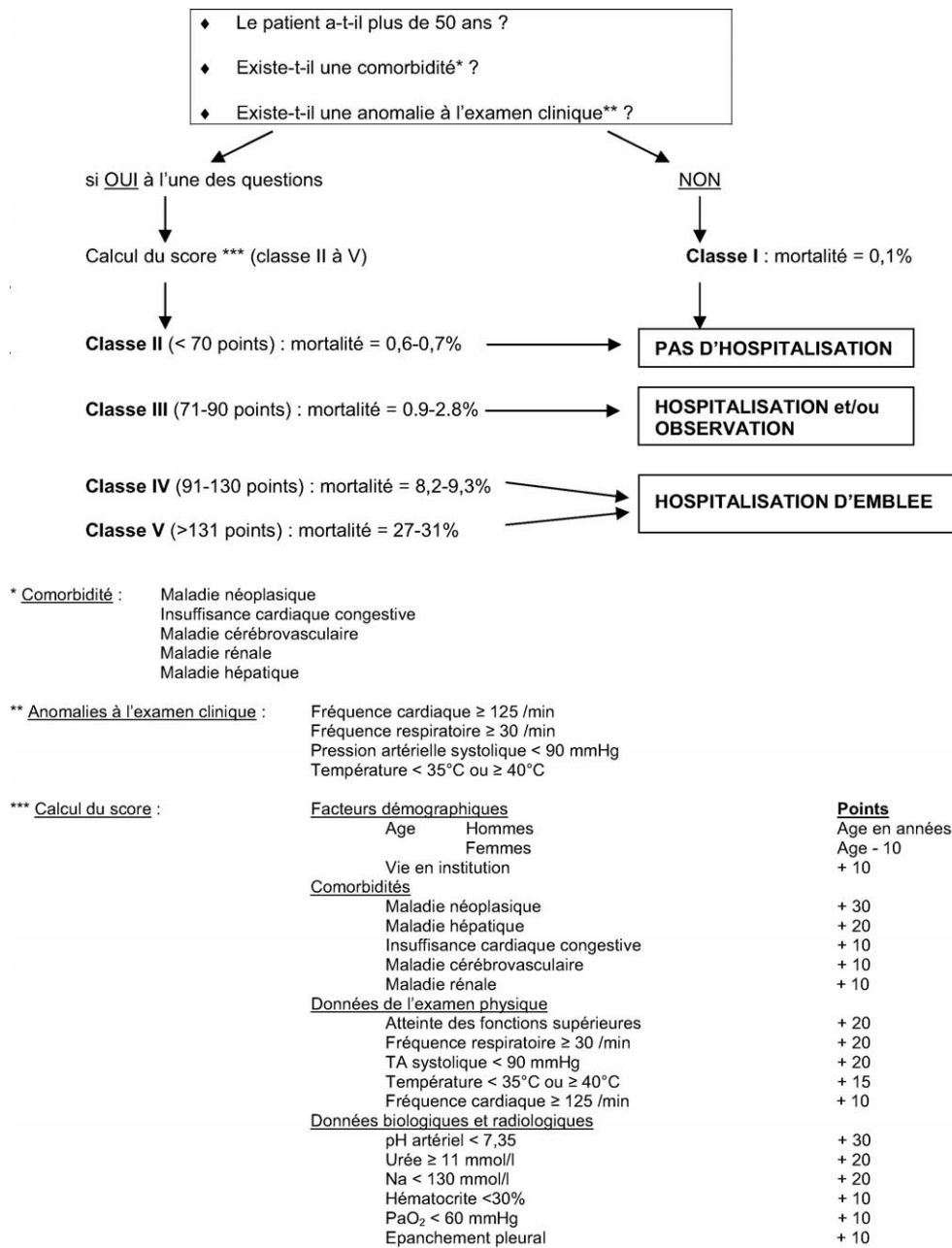


Fig. 1. Modèle prédictif du risque de mortalité à 30 jours pour les patients avec pneumonie communautaire [137].

6.2. 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 signes de gravité suivants doit conduire à une hospitalisation d'emblée :

- atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience) ;
- atteinte des fonctions vitales :
 - pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, fréquence cardiaque supérieure à 120/min ;
 - fréquence respiratoire supérieure à 30/min ;

- température inférieure à 35 °C ou supérieure ou égale à 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 socioéconomiques défavorables ;
- inobservance prévisible ;
- isolement social, 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 supérieur à 65 ans (l'âge physiologique bien plus que l'âge civil est à prendre en compte),
- insuffisance cardiaque congestive,
- maladie cérébrovasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou 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),
- diabète sucré non équilibré,
- BPCO,
- immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les six mois, splénectomie, chimiothérapie dans les six mois, sida, cachexie...),
- drépanocytose homozygote,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année,
- 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.

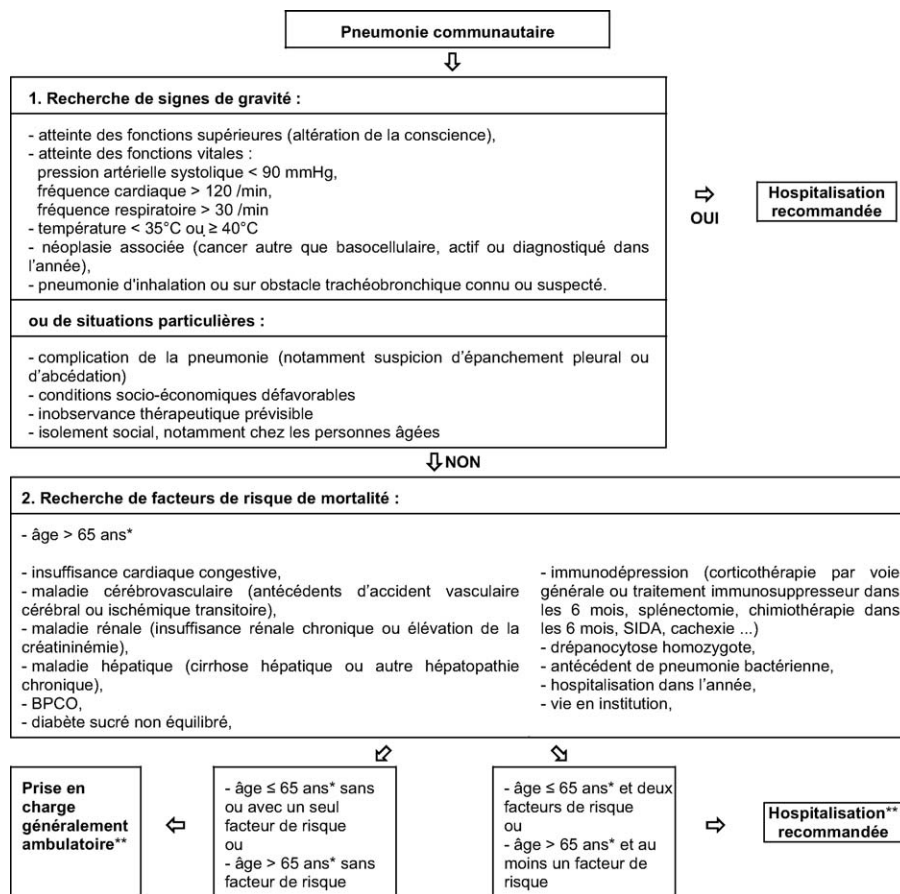
La Fig. 2 propose des recommandations générales de prise en charge dans les situations les plus fréquentes, elles ne doivent cependant pas remettre en cause le « bon sens » clinique du praticien tenant compte de la nature de chaque facteur de risque. À titre d'exemple, un patient immunodéprimé, quel que soit son âge, appelle une grande vigilance.

6.3. Probabilités étiologiques

6.3.1. Étiologie 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 extrahospitalière [142-147].



* l'âge physiologique, bien plus que l'âge civil, est à prendre en compte.

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

Fig. 2. Prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires.

Dans les séries hospitalières publiées en France, chez l'adulte, les pneumonies sont microbiologiquement documentées dans 40 à 84 % des cas [144,145].

- *S. pneumoniae* est le premier agent pathogène (30 à 47 % des cas).
- *M. 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 [148].
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, (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. 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 [148]. Les biais décrits pourraient être à l'origine d'une sous-évaluation du rôle des bactéries « atypiques » *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, et peut-être *L. pneumophila* en France et du rôle de *S. pneumoniae* au Canada.
- L'incidence de *Chlamydia (pneumoniae et psittaci)* est estimée entre 5 et 10 %.
- La fréquence des pneumonies aiguës à *Legionella pneumophila* est estimée à globalement à 5 % avec des fluctuations épidémiques. Elle serait responsable d'environ 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation [149]. Elle est probablement sous-évaluée en ville. Différents facteurs de risque individuels et collectifs ont été individualisés :
 - Facteurs de risque individuels :
 - intrinsèques : âge, sexe masculin, tabagisme, alcoolisme, diabète, morbidités respiratoire et cardiovasculaire, immunodépression (cancers, hémopathies, transplantation, traitements immunosuppresseurs dont corticothérapie). Cependant, un certain nombre de cas (17 %) s'observent chez des sujets sains ;
 - extrinsèques : ventilation et aérosol-thérapie à domicile. Ce risque doit disparaître en recommandant l'utilisation d'eau stérile. On appréhende encore mal le risque de l'habitat individuel (importance d'effectuer l'entretien du réseau d'eau chaude : détartrage des pommeaux de douche, robinets...).
 - Facteurs de risque collectifs :
 - tous les séjours dans des lieux où les réseaux d'eau sont collectifs et susceptibles d'être contaminés. Les endroits les plus à risque sont donc les hôpitaux, les hôtels, les campings, les stations thermales... ;
 - les tours aéroréfrigérantes qui émettent dans l'atmosphère parfois à plusieurs kilomètres des nuages d'eau contaminée. Plusieurs circulaires et arrêtés récents visent à réduire ces risques.

- *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 [150]. Quatre-vingt-douze pourcent des patients ont une comorbidité (pathologie pulmonaire chronique, grossesse, sida, cancer) [151] ;
 - 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 *H. influenzae*.
- L'étiologie virale (virus grippal, virus respiratoire syncytial, adénovirus et virus *para-influenzae*) est évaluée entre 10 et 23 % dans des séries hospitalières et entre 22 à 30 % en ville [105].

Les autres pathogènes représentent en général moins de 5 % des étiologies, quel que soit le terrain. Il s'agit de *B. catarrhalis* dont l'incidence est limitée en France. Les staphylocoques ne s'envisagent guère que chez le petit enfant ou le vieillard, notamment en état post-grippal. *Klebsiella pneumoniae* et *E. coli* se retrouvent principalement chez les sujets âgés. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie des malades immunodéprimés (sida, transplanté, patient en cours de chimiothérapie, mucoviscidose). Cette bactérie est plus souvent en cause dans des infections d'origine nosocomiale que communautaire. Le rôle des bactéries anaérobies n'est avancé que lors d'infections secondaires à des accidents (unique ou répétés) de déglutition ; leur incidence exacte est inconnue. Des infections plurimicrobiennes 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, S. pneumoniae demeure le germe à prendre prioritairement en compte du fait de la fréquence et de la gravité potentielle de l'infection pneumococcique.

6.3.2. Peut-on reconnaître le microorganisme en cause ?

Aucun signe clinique, radiologique ou biologique n'a de valeur discriminante suffisante pour préciser sur ces seuls arguments, le microorganisme en cause. Toutefois, il existe des éléments d'orientation :

- En faveur du pneumocoque :

- *S. pneumoniae* est l'agent étiologique le plus fréquent chez le sujet de plus de 40 ans et/ou ayant des comorbidités associées ;
- un début brutal ;
- une fièvre élevée dès le premier jour ;
- un malaise général ;
- un point douloureux thoracique ;
- une opacité alvéolaire systématisée ;
- si NFS : hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³.
- En faveur des pneumonies atypiques :

Les bactéries « atypiques » et notamment *M. pneumoniae* doivent être notamment prises en compte si l'infection a été acquise dans un contexte épidémique [105,107,144,152–158] (cf. Annexe 5). Le début est en général plus progressif en deux à trois jours.

- En faveur d'une légionellose :
 - un contexte épidémique ou une « situation à risque » : voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol contaminée... ;
 - un tableau clinique évocateur (un tiers des cas) :
 - pneumonie d'allure sévère, début progressif, pas de signes ORL, pouls dissocié, atteinte souvent bilatérale ;
 - présence de signes extrathoraciques : digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), neurologiques (troubles de conscience, céphalées, myalgies) ;
 - l'échec d'un traitement aux bêta-lactamines actives sur le pneumocoque ;
 - un terrain favorisant : âge, sexe masculin, tabagisme, alcoolisme, diabète, morbidités respiratoires et cardiovasculaires, immunodépression (cancers, hémopathies, transplantation, traitements immunosuppresseurs dont corticothérapie prolongée) [149].

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 %) [159].

6.3.3. Sensibilité de *S. pneumoniae* aux antibiotiques

6.3.3.1. Bêta-lactamines

Le mécanisme de résistance est lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP), cibles des bêta-lactamines. Les PLP sont enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, constituant de la paroi bactérienne. Selon que les modifications intéressent une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi les autres bêta-lactamines telles que l'amoxicilline et/ou les céphalosporines. Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important [160]. L'interprétation des CMI se fait selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme (cf. Tableau 10).

Les souches de sensibilité diminuée sont définies par :

- des CMI supérieures à 0,5 µg/ml pour l'amoxicilline ou les céphalosporines de troisième génération par voie injectable ;
- des CMI supérieures à 0,064 µg/ml pour la pénicilline G.

Il est important de souligner à nouveau que l'existence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ne contre-indique pas l'emploi de ces antibiotiques à condition de les utiliser à une posologie appropriée permettant de surmonter la résistance et de maintenir l'activité clinique.

Il existe des critères prédictifs d'acquisition de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). Ils sont variables en fonction des séries. À ce jour, ont été identifiés [161–163] :

- 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 ;
- les antécédents de pneumonie.

Les dernières données globales issues du Centre national de référence des pneumocoques révèlent une faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, voire une diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes [85,86]. En 2003, parmi les souches isolées d'hémoculture chez les adultes, le taux de sensibilité diminuée atteignait 42 % pour la pénicilline (souches résistantes 8,6 %), 26 % pour l'amoxicilline dont seulement 0,5 % de souches résistantes et 13,7 % pour le céfotaxime. Il n'avait pas été détecté de souches résistantes au céfotaxime [85].

Si l'on tient compte uniquement des pneumonies à pneumocoque, plusieurs études avec des données sur la résistance ont été réalisées [164–166]. L'une d'elle a eu lieu de septembre 1998 à avril 2000, dans 49 centres hospitaliers [167]. Elle a rassemblé 465 pneumonies à pneumocoque identifiées, dont 175 par hémocultures :

- 46,2 % des pneumocoques avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline G, dont 10,9 % étaient résistants ;
- 23,6 % avaient une sensibilité diminuée à l'amoxicilline, dont seulement 1,1 % étaient résistants (25 souches ont une CMI à 2 µg/l, quatre souches avaient une CMI à 4 µg/l, une souche une CMI à 8 µg/l) ;
- 15 % avaient une sensibilité diminuée au céfotaxime, dont aucun n'était résistant ;
- 46,2 % étaient résistants aux macrolides ;
- 1,4 % étaient résistants aux fluoroquinolones.

Au total, les données récentes sur le pneumocoque révèlent une faible fréquence de souches résistantes à l'amoxicilline et l'absence de souches résistantes aux céphalosporines de troisième génération par voie injectable.

6.3.3.2. Macrolides

En 2003, le taux de résistance à l'érythromycine des souches de pneumocoques isolées d'hémocultures chez l'adulte était de 44 % en diminution par rapport à 2002 (52 %). En raison de la fréquente association des mécanismes de résistance chez *S. pneumoniae* [162,168], le taux de résistance à l'érythromycine est très élevé parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines et atteint 87 % en 2003 [85,86]. La résistance à l'érythromycine confère une résistance croisée à l'ensemble des macrolides dans 95 % des cas, et comme le souligne une étude récente, il existe un parallélisme entre résistance à l'érythromycine in vitro et échecs cliniques lors de traitements par macrolides de pneumonie à pneumocoque résistant à cette classe d'antibiotique [169].

Contrairement à ce qui a été dit pour l'amoxicilline, la résistance aux macrolides est fréquente et le traitement par macrolides de pneumonie à pneumocoques résistants à cette classe d'antibiotique s'est accompagné d'échec clinique. Les macrolides ne doivent donc plus être utilisés lors d'une suspicion d'infection à pneumocoque.

6.3.3.3. Autres antibiotiques

La sensibilité à la télithromycine étudiée sur 704 souches ne révélait pas de résistance acquise sauf pour neuf d'entre elles qui étaient de sensibilité intermédiaire (1,3 %) [85].

La résistance à la pristinamycine est rare (0,1 %) [85].

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones antipneumococques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine ou moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes, en France, est de 1 % sur 958 prélèvements respiratoires [170]. Cependant, il faut noter que la résistance de *S. pneumoniae* vis-à-vis de cette classe d'antibiotique s'installe par étapes successives [171–174]. Ainsi, certaines souches peuvent être catégorisées sensibles alors qu'elles ont déjà acquis un mécanisme de résistance (2 % de 958 souches étudiées en 2003) [170]. Ces souches peuvent ultérieurement accéder à un haut niveau de résistance (lors de l'acquisition d'une mutation supplémentaire) sous pression de sélection [175], notamment en cours de traitement. Cela peut alors se traduire par un échec thérapeutique [176,178]. Il existe des recommandations de la Société française de microbiologie pour détecter ces mutants [178].

De façon pragmatique, une prescription antérieure récente (moins de trois mois, quelle que soit l'indication initiale) d'une fluoroquinolone (antipneumococque ou non) expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à leur utilisation. Il faut donc veiller à ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient.

Par ailleurs, les données microbiologiques et pharmacologiques sont en faveur de la moxifloxacine par rapport à la lévofloxacine vis-à-vis du pneumocoque [179,180]. Cependant, la pertinence clinique de cette différence entre les deux molécules n'est actuellement pas validée par une étude clinique.

6.4. Choix du traitement antibiotique

L'antibiothérapie des pneumonies communautaires est probabiliste par rapport au(x) pathogène(s) supposé(s) compte tenu de :

- l'absence de tableau clinique ou radiologique suffisamment sensible et spécifique pour prédire le microorganisme responsable (à part la rapidité d'installation du tableau clinique en cas de pneumonie à pneumocoque) ;
- l'absence d'examen permettant d'obtenir, en pratique courante, un diagnostic microbiologique rapide et fiable ;
- l'importance pronostique d'un traitement initial adapté et rapidement mis en œuvre.

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.

Le choix de l'antibiothérapie se fera en fonction du tableau clinique et du patient et des diverses bactéries en cause. 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.

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 [181]. Compte tenu du caractère probabiliste du traitement antibiotique initial, son efficacité doit être évaluée impérativement après 48–72 heures de traitement. 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.

6.4.1. Quelle antibiothérapie chez l'adulte sans facteur de risque de mortalité ni signe de gravité relevant d'un traitement ambulatoire ?

Il n'y a pas de justification chez le sujet sain à une bithérapie d'emblée prescrite au motif d'élargir le spectre d'activité du traitement. Compte tenu des bactéries en cause, l'utilisation d'association aminopénicilline — inhibiteur de bêtalactamase n'est pas justifiée.

6.4.1.1. Antibiothérapie probabiliste chez l'adulte présumé sain sans signe de gravité (cf. Annexe 6)

Suspicion de pneumonie à pneumocoque (installation brusque inférieure à 24 heures)

- L'amoxicilline est le traitement recommandé en première intention.

En effet, l'amoxicilline par voie orale à la dose de 3 g/j conserve un index thérapeutique élevé compte tenu des CMI obtenues vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines et de ses caractéristiques pharmacocinétiques aux posologies préconisées. Ainsi, l'amoxicilline à bonne posologie (3 g/j) n'entraîne pas d'échec clinique chez les patients infectés

par des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines [182]. Sauf exception, des posologies encore supérieures ne sont pas justifiées dans le cadre d'infections respiratoires relevant d'un traitement ambulatoire.

- Les céphalosporines orales de première génération, ne sont pas recommandées en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.
- Les céphalosporines orales de deuxième et troisième générations, qui conservent une activité potentielle *in vitro* sur les *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (céfuroxime–axétil, cefpodoxime–proxétil, 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'augmenter la posologie pour des raisons de tolérance, comme cela peut être fait pour les aminopénicillines. Les céphalosporines de troisième génération par voie injectable ne sont pas recommandées en ville de façon systématique au seul motif de l'évolution des résistances de *S. pneumoniae* sauf vomissement ou trouble digestif important.
- Les antibiotiques suivants : les cyclines et l'association triméthoprime–sulfaméthoxazole, ne sont pas recommandés en raison d'une activité insuffisante sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Suspicion de pneumonie à bactéries atypiques (contexte épidémique, installation progressive sur deux à trois jours)

Les macrolides sont le traitement de première intention des pneumonies à bactéries « atypiques » (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*). Le traitement des légionelloses fait l'objet de recommandations à part [183].

Doute sur l'étiologie entre une pneumonie à pneumocoque et à bactéries « atypiques »

Il est recommandé d'utiliser une antibiothérapie efficace en premier lieu sur le pneumocoque :

- soit l'amoxicilline orale à 3 g/j avec réévaluation à 48 heures ;
- Ou des antibiotiques actifs sur les deux types de bactérie :
- soit la pristina-mycine : une étude suggère que la pristina-mycine est efficace dans le traitement des pneumonies communautaires de l'adulte [184]. Les données *in vitro* montrent que l'activité antibactérienne est conservée sur les souches de pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et également résistant aux macrolides de référence. Néanmoins, son efficacité clinique dans les pneumonies à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'est que faiblement étayée.
 - soit la téli-thromycine : plusieurs études randomisées double insu multicentriques confirment une équivalen-

ce d'efficacité entre la téli-thromycine 800 mg une fois par jour pendant cinq jours, et l'amoxicilline (3 g/j) pendant dix jours [185–187].

L'efficacité de la téli-thromycine a été confirmée chez des patients ayant une infection à pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines et résistant à l'érythromycine A [188].

La téli-thromycine a un spectre incluant les principaux pathogènes intracellulaires à l'origine des infections respiratoires basses [189]. Dans une étude analysant plusieurs essais, l'efficacité clinique vis-à-vis de *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* et *L. pneumophila* se situait respectivement à 94,1, 96,8 et 100 % [185].

- soit en cas d'intolérance ou de contre-indication aux antibiotiques précédents, en tenant compte des réserves émises ci-dessus, les fluoroquinolones antipneumococques (lévo-floxacine ou moxifloxacine) [190].

Évolution sous traitement

Sous traitement efficace, l'amélioration symptomatique survient avant 48–72 heures ; le traitement ne doit donc pas être modifié dans les 48–72 premières heures, sauf si survient une détérioration clinique indiquant une hospitalisation. Chez le sujet sain, la fièvre dure deux à quatre jours. L'apyrexie est plus rapidement obtenue dans le cas de pneumonie à *S. pneumoniae* que dans les autres cas [107]. La toux s'améliore en huit jours environ mais peut durer plus longtemps, notamment en cas de pneumonie à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae* [130]. Les râles peuvent persister plus de sept jours dans 20 à 40 % des cas. Les anomalies radiologiques régressent plus lentement (environ quatre semaines) que les signes cliniques [130]. Le délai de normalisation est plus long avec certaines bactéries (*Legionella*), chez le sujet âgé et à âge égal, chez le sujet avec comorbidité notamment bronchite chronique avec trouble ventilatoire obstructif [191].

6.4.1.2. Modalité du traitement en l'absence d'amélioration

L'absence d'amélioration ou l'aggravation clinique après 48–72 heures de traitement bien suivi, implique une réévaluation clinique et radiologique (NB : la radiographie thoracique est impérative si elle n'avait pas été pratiquée initialement), qui peut aboutir soit à une modification du traitement initial en changeant le spectre d'activité ou en l'élargissant, soit à l'hospitalisation.

Modification du traitement ambulatoire par :

- Soit, une nouvelle monothérapie qui change le spectre d'activité initiale : macrolides vs amoxicilline, et inversement.
- Soit, une nouvelle monothérapie qui élargit le spectre d'activité initiale :
 - téli-thromycine ;
 - ou pristina-mycine ;
 - ou fluoroquinolone active sur le pneumocoque (lévo-floxacine ou moxifloxacine). Elles ont l'avantage d'une longue demi-vie permettant de diminuer le rythme d'administration à une prise quotidienne et d'une bonne biodisponibilité avec concentration parenchy-

mateuse élevée. Les différentes études réalisées ont toutes conclu à une équivalence avec les différentes molécules dites de référence dont notamment l'amoxicilline [192,193].

Les fluoroquinolones sont également actives sur les pneumonies à bactéries « atypiques » [194].

Cependant, il existe, avec ces molécules, un risque d'émergence de résistance [174,175,195–197]. Il est donc important que le clinicien connaisse le risque de sélection de mutants résistants chez les patients préalablement exposés aux fluoroquinolones afin de ne pas les prescrire de manière inconsidérée dans la communauté et de façon répétée chez un même patient...

C'est pourquoi, les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque ne sont pas recommandées en première intention chez l'adulte sans facteurs de risque.

- Soit, plus rarement, l'élargissement du spectre d'activité initial du traitement par l'adjonction d'un deuxième antibiotique si l'amoxicilline ou un macrolide avait été prescrit (bithérapie : amoxicilline + macrolide).

Hospitalisation :

○ La règle est d'hospitaliser :

- en cas d'apparition de signes de gravité, d'échec thérapeutique lié à une aggravation, de survenue d'une complication (empyème), de persistance d'une porte d'entrée, d'apparition d'une localisation secondaire ou d'un diagnostic initial erroné (infarctus pulmonaire, pneumonie d'hypersensibilité)...
- en cas d'absence d'amélioration au cinquième–sixième jour malgré les modifications thérapeutiques, compte tenu de l'éventualité d'une infection à pathogène inusuel (tuberculose, pneumocystose...) ou d'une évolution particulière de la pneumonie (pneumonie organisée).

6.4.2. Quelle antibiothérapie probabiliste chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou avec comorbidité sans signe de gravité ?

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 bactéries potentiellement en cause. En effet, d'autres pathogènes bactériens peuvent être mis en cause (*H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Legionella*...), sans perdre de vue que le risque lié au pneumocoque demeure au premier plan. En outre, le risque de pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est plus élevé chez les patients ayant des facteurs de risque de mortalité. Cela doit donc être pris en compte dans le choix de l'antibiothérapie.

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. Sauf cas exceptionnels, les associations d'emblée ne sont pas recommandées.

6.4.2.1. Traitement probabiliste

L'antibiothérapie est le plus souvent discutée entre (cf. Annexe 6) :

- amoxicilline–acide clavulanique par voie orale, qui doit être utilisé à la posologie en amoxicilline recommandée (amoxicilline 3 g/j), ce que 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) ; récemment, une AMM a été accordée à une association d'amoxicilline–acide clavulanique avec un rapport 16/1 dans les pneumonies chez l'adulte à risque ;
- ou céphalosporines de troisième génération injectables (ceftriaxone) ;
- ou fluoroquinolones antipneumococciques (lévofloxacine ou moxifloxacine) La prescription de cette classe d'antibiotique doit tenir compte des réserves précédemment émises.

Il n'y a pas de justification à une bithérapie d'emblée prescrite au motif d'élargir le spectre d'activité du traitement.

Un contrôle de l'efficacité du traitement après 48–72 heures est impératif.

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

6.4.2.2. Modalité du traitement en l'absence d'amélioration

L'absence d'amélioration ou l'aggravation clinique après 48–72 heures de traitement conduit à une hospitalisation.

6.4.3. 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 dix jours. Quelques études, évaluant en traitement court la télithromycine, la lévofloxacine et l'azithromycine (qui n'est pas indiquée (AMM) en France pour les pneumonies) ont montré une équivalence entre un traitement de cinq jours et un traitement de dix jours [186,198,199].

Cependant, ces résultats ne sont pas extrapolables à d'autres molécules. Par ailleurs, certains biais rendent les résultats d'interprétation difficile [200]. Aussi, actuellement une durée de traitement de 7 à 14 jours (dix jours en moyenne) reste la durée recommandée en traitement probabiliste des pneumonies sans signe de gravité.

6.4.4. Vaccin antipneumococcique

La vaccination antipneumococcique 23 valences ne modifie pas, actuellement, la conduite à tenir devant une pneumonie. Les indications de cette vaccination sont celles recommandées dans le calendrier vaccinal de l'année en cours (vaccination tous les cinq ans des sujets à risque définis par : splénectomie, drépanocytose homozygote, syndrome néphro-

tique, insuffisants respiratoires, alcooliques + hépatopathie chronique, insuffisants cardiaques, infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque) [73].

7. Bronchite aiguë de l'adulte

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

Il s'agit d'un diagnostic très fréquemment porté et qui entraîne un grand nombre de prescriptions d'antibiotiques ; en France entre 70 et 90 % des bronchites aiguës étaient traitées par antibiotiques [112]. 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 de l'intérêt des antibiotiques.

Ce chapitre est limité 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, il est proposé 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 trouble ventilatoire obstructif, asthme, insuffisance respiratoire, emphysème, bronchectasie, 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.

7.1. Incidence des bronchites aiguës

Dans les pays industrialisés, l'incidence annuelle est évaluée entre 2 et 18 % [201–204]. Soixante cinq à quatre-vingt-dix pour cent des patients ayant une bronchite aiguë reçoivent des antibiotiques [201,202].

En France, le chiffre de dix 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 [205,206].

7.2. Étiologie des bronchites aiguës

Cinquante à quatre-vingt-dix pour cent des bronchites aiguës du sujet sain ont une étiologie virale [203,207,208]. Les virus en cause sont les suivants : myxovirus, dont virus influenza, virus respiratoire syncytial (VRS) (retrouvé aussi chez l'adulte et même le sujet âgé [203]), adénovirus, rhinovirus (la bronchite est alors très souvent précédée d'une

atteinte des voies aériennes supérieures) [209]. Les coronavirus, le virus de la rougeole ou l'herpès simplex sont moins souvent mis en cause.

Les seules bactéries reconnues pour contribuer de façon significative à l'apparition de bronchite aiguë sont *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, et *B. pertussis*, en soulignant que la majorité des coqueluches surviennent chez l'adulte et que cette fréquence est probablement en augmentation [202,203,208].

D'autres bactéries : *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et à un moindre degré en France, *B. 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 [202,203,208,210].

7.3. Diagnostic

Pour le praticien, il convient de distinguer particulièrement les infections respiratoires basses avec atteinte parenchymateuse : les pneumonies, des infections respiratoires basses sans atteinte parenchymateuse : les bronchites aiguës. Cette distinction peut être difficile en pratique. Notamment, les signes cliniques et/ou radiologiques, de pneumonies sont parfois retardés. Certains signes ou symptômes permettent, toutefois, de suspecter cliniquement le diagnostic (cf. Tableau 11).

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

Parfois la toux est précédée pendant quelques jours par des signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (10 à 30 %) [209]. 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 [211]. La toux qui peut rester sèche (50 % des cas [208]) 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 considérée comme corrélée à une surinfection bactérienne [203,208,212]. Elle correspond plutôt, en effet, à une intense nécrose épithéliale [213].

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.

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

En résumé, 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 supérieur à 75 ans, vie en institution).

7.4. Évolution spontanée : risque des bronchites aiguës non traitées

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 [214,215]. 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 dix jours dans les essais. La durée de la toux peut être très variable, cinq à dix jours dans la plupart des cas, deux à trois semaines dans 50 % des cas [216].

Une fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C persistante au-delà de trois jours doit faire reconsidérer le diagnostic.

Devant toute toux persistante pendant plusieurs semaines (notamment supérieure à trois semaines), il est important de rappeler que le diagnostic de coqueluche doit être systématiquement évoqué. La conduite à tenir devant un cas de coqueluche a fait l'objet de recommandations récentes [217].

7.4.1. Surinfection bactérienne

Les infections virales des voies respiratoires favorisent la colonisation des voies aériennes hautes et basses par des bactéries pathogènes (pneumocoques – *H. influenzae*) [212]. 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 démonstration qu'un traitement antibiotique prévient les surinfections n'est pas faite.

7.4.2. Traitement

À ce jour on peut identifier 12 essais cliniques d'antibiotiques (cyclines, érythromycine, cotrimoxazole, céfuroxime–axétil) dont dix contre un placebo [201,204,214–216] et deux contre un médicament non antibiotique — en l'occurrence un bêta-2-mimétique [223,224] (cf. Annexe 7). 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 sept jours.

Dans trois 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 [225–227].

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

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

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

Au total : 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 comorbidités, au cours desquelles 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.

8. Exacerbations de bronchite chronique obstructive

Ces recommandations concernent les patients immuno-compétents.

La bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente en relation principalement avec l'usage du tabac. La prévalence est estimée entre 4 et 10 % dans les pays développés. En France, l'incidence a été évaluée à 4,1 % (1 681 000 patients) [228]. Cette pathologie est encore aujourd'hui très probablement sous-diagnostiquée. Outre sa fréquence, la BPCO réduit significativement l'espérance de vie. Selon des projections de l'OMS, elle serait en 2020, au troisième rang des causes de décès et la cinquième cause de handicap à l'échelle mondiale [229,230]. En France, le taux brut de décès était estimé en 1990 à environ 26 pour 100 000 et devrait doubler en 2020 [231].

L'antibiothérapie dans les exacerbations de bronchite chronique est controversée [232–237]. En effet, il s'agit d'une pathologie inflammatoire des bronches dont l'origine n'est pas toujours infectieuse et notamment bactérienne. La plupart des auteurs constatent une utilisation excessive des antibiotiques dans cette indication particulièrement en France qui se situe parmi les premiers rangs des prescripteurs. La place et les modalités de cette antibiothérapie doivent donc être réévaluées.

Ces recommandations ne s'appliquent pas à l'asthme paroxystique ni à l'asthme à dyspnée continue peu évolué

pour lesquels il n'y a pas d'indication de l'antibiothérapie. Elles ne s'appliquent pas non plus à la dilatation des bronches. En revanche, elles peuvent s'appliquer à l'asthme à dyspnée continue de stade évolutif tardif, qui présente de grandes similitudes avec la bronchite chronique obstructive.

8.1. Diagnostic de la bronchite chronique obstructive

8.1.1. Définition de la bronchite chronique obstructive (BPCO)

La bronchite chronique a une définition classique : toux et expectoration pendant au moins trois mois par an et au moins deux années consécutives. La BPCO se caractérise par une obstruction progressive des voies aériennes distales se traduisant par une diminution non complètement réversible des débits aériens [238–244].

La terminologie de BPCO admet implicitement l'origine tabagique de la maladie avec une responsabilité de celui-ci dans plus de 90 % des cas en France [231].

8.1.2. Stades de sévérité

Devant un patient présentant une symptomatologie respiratoire avec toux et expectoration, la première étape pour le praticien consiste à identifier la bronchite chronique et son stade de sévérité. Le stade de la bronchite chronique est reconnu par beaucoup comme un critère évolutif majeur [245,246]. Il est fondamental de caractériser avec précision ce stade sur des critères objectifs, en réalisant des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) en dehors d'un épisode d'exacerbation. Les EFR permettent de mesurer en particulier deux paramètres importants dans l'évaluation de l'obstruction bronchique :

- le rapport volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS)/capacité vitale (CV) qui permet d'affirmer le trouble ventilatoire obstructif ;
- le VEMS qui permet d'évaluer la sévérité de cette obstruction.

En fonction de ces paramètres, il est décrit quatre stades de sévérité de la BPCO. Il est possible de faire une correspondance approximative entre les stades de sévérité (objectivés par l'EFR) et la clinique (Tableau 13).

Une bronchite chronique évoluée peut s'accompagner d'emphysème secondaire contribuant à l'aggravation de l'insuffisance respiratoire chronique. Ce dernier est à distinguer de l'emphysème primitif. Elle peut également évoluer vers une obstruction bronchique irréversible et engendrer une insuffisance respiratoire avec dyspnée d'apparition parfois tardive.

8.1.3. Autres critères de sévérité

D'autres critères permettant de caractériser les exacerbations ont été proposés :

- nombre d'exacerbations dans l'année précédente ;
- ancienneté de la bronchite chronique ;
- comorbidité associée ;
- tabagisme ;
- médicalisation antérieure du patient (hospitalisation, traitements antibiotiques).

Ainsi, Ball, dans une étude prospective sur 471 cas d'exacerbation de bronchite chronique [245], trouve une corrélation entre les antécédents de maladie cardiorespiratoire et/ou le nombre d'exacerbations l'année précédente et la persistance ou la rechute précoce de la symptomatologie respiratoire (indépendamment de la prescription ou non d'une antibiothérapie). Ce même auteur, après une revue récente des recommandations internationales, a proposé une classification des exacerbations selon les antécédents en trois groupes de patients [247] :

- sujets antérieurement sains ;
- sujets ayant une toux, une expectoration chronique et des exacerbations rares (inférieurs ou égaux à trois dans l'année précédente) ;
- sujets ayant des exacerbations fréquentes (inférieurs ou égaux à quatre) ou un syndrome obstructif sévère.

Tableau 13

Classification de la BPCO en stades de sévérité et équivalence clinique approximative en l'absence d'exploration fonctionnelle respiratoire^a

Stade de sévérité d'après les EFR	Correspondance clinique approximative en l'absence d'évaluation par l'EFR
Stade 0 : VEMS/CV = 70 % (ancienne dénomination bronchite chronique simple) Toux et expectorations chroniques présentes par définition Pas de dyspnée d'effort	
Stade I II III : VEMS/CV < 70 % Toux, expectorations chroniques (non constant)	
Stade I : BPCO peu sévère VEMS = 80 %	Pas de dyspnée d'effort
Stade II : BPCO moyennement sévère VEMS entre 30 et 80 %.	Dyspnée d'effort
Stade III : BPCO sévère VEMS < 30 % ou VEMS < 50 % en présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO ₂ < 60 mmHg = 8 kpa)	Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

^a Tableau simplifié à partir des dernières recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la BPCO [231].

Une autre classification proposée par Grossman prend en compte [248] :

- le degré d'obstruction bronchique ;
- l'âge ;
- les comorbidités ;
- le nombre d'exacerbations antérieures.

8.1.4. Diagnostic différentiel de la bronchite chronique et de la BPCO (cf. Annexe 8)

8.1.4.1. Asthme

L'asthme représente une forme de pathologie bronchique chronique. On distingue l'asthme paroxystique et l'asthme à dyspnée continue. La surinfection bactérienne ne semble pas intervenir dans l'évolution, sauf dans l'asthme à dyspnée continue à un stade évolutif tardif. Ce dernier présente de grandes similitudes avec la BPCO. Le diagnostic d'asthme est habituellement facile. Cependant, certains asthmes paroxystiques peuvent être pris pour une succession de bronchites aiguës, et certains asthmes tardifs ou vieillissants peuvent être pris pour une BPCO avec exacerbations.

8.1.4.2. Dilatation des bronches

Les dilatations des bronches (DDB) ou bronchectasies représentent une pathologie bronchique chronique particulière. Si la distinction avec la bronchite chronique est parfois cliniquement difficile, les DDB justifient une place à part, compte tenu du rôle prédominant de l'infection dans leur évolution. Par ailleurs, l'épidémiologie bactérienne est différente par rapport à la bronchite chronique justifiant des choix antibiotiques particuliers.

L'incidence de la DDB est sous-estimée, probablement du fait de son assimilation abusive à la bronchite chronique par méconnaissance de la spécificité de ce diagnostic. En effet, si la symptomatologie est proche, dominée par des épisodes de toux avec expectoration chronique, le diagnostic de DDB peut être évoqué devant quelques nuances sémiologiques et anamnestiques [249] :

- début des symptômes dans l'enfance ;
- absence de tabagisme ;
- importance de la bronchorrhée (chronique ou lors des épisodes aigus) ;
- râles humides localisés ;
- sinusite associée ;
- hémoptysies.

Le diagnostic est maintenant facilement confirmé par l'imagerie, notamment le scanner thoracique.

Concernant le stade évolutif, les remarques faites pour la bronchite chronique sont probablement valides à quelques nuances près : l'épuration mucociliaire est plus altérée dès le stade initial de la maladie, du moins dans le territoire atteint. La flore bactérienne est particulière et notamment *P. aeruginosa* peut être impliqué.

La mucoviscidose représente une étiologie particulière des bronchectasies, par l'âge de survenue (en règle dans l'enfance), une physiopathologie spécifique (anomalies du

mucus) et une bactériologie très particulière en fonction du stade de sévérité.

8.2. Exacerbations de bronchite chronique obstructive

L'évolution de la BPCO est marquée par des exacerbations (en moyenne deux épisodes par an).

8.2.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'exacerbation de la BPCO se fait sur l'association d'une BPCO préexistante et d'une acutisation des symptômes respiratoires.

Il convient d'abord d'éliminer certaines causes non infectieuses relevant d'un diagnostic et d'un traitement spécifique parfois urgent : embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche, arythmie, médicaments, pneumothorax...

Secondairement, l'origine infectieuse de l'exacerbation doit être recherchée. Elle est présente dans environ 50 % des cas. Le recours aux critères cliniques de la triade d'Anthonisen reste le moyen actuellement le plus adapté à la pratique courante pour le diagnostic d'exacerbation d'origine bactérienne [250] :

- augmentation de la purulence de l'expectoration ++ (purulence franche et verdâtre) ;
- augmentation du volume de l'expectoration ;
- apparition ou augmentation de la dyspnée.

Actuellement, l'argument clinique prépondérant pour une étiologie bactérienne de l'exacerbation de la BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats [251,252].

L'augmentation du volume de l'expectoration ou de la dyspnée sont fréquemment associées et motivent le plus souvent la consultation. Leur présence renforce l'hypothèse diagnostique de l'étiologie infectieuse de l'exacerbation de la BPCO.

La fièvre est inconstante en cas d'infection, elle ne permet pas de distinguer une origine virale d'une origine bactérienne. En revanche, sa persistance au quatrième jour d'évolution ou une fièvre élevée supérieure à 39 °C doit faire évoquer une infection bactérienne respiratoire (ex : pneumonie) ou extraréspiratoire.

8.2.2. Prise en charge du patient (ambulatoire ou en hospitalisation)

Les exacerbations de BPCO peuvent être prises en charge en ambulatoire dans la majorité des cas. Une réévaluation à 48–72 heures est le plus souvent justifiée pour juger de l'évolution.

Le type de prise en charge dépend (cf. Annexe 9) des :

- pathologies sous-jacentes potentiellement responsables de comorbidité ;
- conditions de prise en charge ambulatoire ;
- conditions de vie défavorables ;
- médicaments qui pourraient contribuer à la détérioration de l'état respiratoire.

L'hospitalisation s'impose devant un tableau clinique de décompensation (exacerbation pouvant engager le pronostic vital) avec notamment des signes :

- respiratoires : dyspnée de repos, cyanose, usage des muscles respiratoires accessoires, respiration paradoxale abdominale, FR supérieure à 25/min, toux inefficace et SaO₂ inférieure à 90 %, si elle peut être mesurée ;
- cardiovasculaires : tachycardie supérieure à 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdèmes importants des membres inférieurs ;
- neurologiques : agitation, confusion, obnubilation, coma, astérisis.

L'hospitalisation s'impose également devant des anomalies gazométriques aiguës : acidose ventilatoire (pH inférieur à 7,35), hypoxémie (PaO₂ inférieure à 55 mmHg en air ambiant), hypercapnie (PaCO₂ supérieure à 45 mmHg) sont des signes de gravité immédiate. Une SaO₂, au repos, en air ambiant, inférieure à 90 % indique une oxygénothérapie. La surveillance de l'oxygénothérapie est fondée sur la pratique de gazométries séquentielles et non sur la seule oxymétrie transcutanée [231].

8.2.3. Diagnostic différentiel

Deux diagnostics différentiels sont particulièrement à évoquer devant un syndrome bronchopulmonaire aigu évoquant une infection :

- bronchite aiguë chez un sujet indemne de symptômes respiratoires chroniques préalables ;
- pneumonie.

La distinction clinique entre pneumonie et bronchite est parfois difficile. Le moindre doute de l'existence d'une pneumonie doit conduire à la radiographie pulmonaire et à la réévaluation clinique rapprochée. L'existence d'une pneumonie est une indication formelle à l'antibiothérapie [253].

8.2.4. Examens complémentaires

8.2.4.1. En période d'accalmie : bilan de base

Chez tout sujet souffrant d'une bronchopathie chronique, il est fondamental d'évaluer avec précision, en période d'accalmie, le type de bronchopathie puis, en cas de bronchite chronique, l'état respiratoire de base, afin de dépister et de quantifier un éventuel syndrome obstructif et de rechercher une éventuelle insuffisance respiratoire concomitante. Il est, ainsi, très important de réaliser des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) par spirométrie.

Le bilan doit évaluer la gravité de la maladie et son retentissement sur l'hématose, la tolérance à l'effort, l'état nutritionnel, la qualité de vie. Celui-ci est décrit dans les dernières recommandations de la Société de pneumologie de langue française [231].

8.2.4.2. Au moment d'une exacerbation

Indications de la radiographie pulmonaire. Son principal intérêt est de confirmer une pneumonie (pneumonie franche lobaire aiguë ou pneumonie atypique) en cas de doute clinique. La radiographie pulmonaire est indispensable dans les formes fébriles :

- dès la première consultation, en cas de fièvre associée à une douleur thoracique ou à des râles crépitants ;

- lors d'une réévaluation, en cas de persistance anormale de la fièvre (fièvre supérieure à 38 °C au-delà du troisième jour d'évolution de l'exacerbation), associée ou non à une douleur thoracique ou à des râles crépitants.

Indications de l'examen cyto bactériologique de l'expectoration. L'examen cyto bactériologique de l'expectoration est habituellement inutile et n'est pas recommandé en routine. En effet, la présence de bactéries n'est pas forcément le témoin de leur responsabilité. De plus, la contamination habituelle par la flore oropharyngée rend difficile l'interprétation des résultats. L'examen cyto bactériologique de l'expectoration n'est donc indiqué que dans certaines situations d'échec et pour certains patients bénéficiant d'antibiothérapies fréquentes ou ayant un stade de BPCO sévère à la recherche notamment d'une bactérie multirésistante ou de *P. aeruginosa*. Il comprend un examen microscopique direct après coloration de Gram et une culture avec antibiogramme

8.2.5. Étiologie des exacerbations

L'exacerbation de la BPCO affirmée, les arguments pour une étiologie infectieuse ou non doivent être recherchés. Les étiologies des exacerbations sont, en effet, variées et souvent intriquées [254].

Schématiquement, on distingue les causes infectieuses (virales et/ou bactériennes) qui sont responsables d'environ 50 % des exacerbations et les causes non infectieuses. La réaction inflammatoire bronchique, quelle que soit son origine, peut jouer, notamment, son propre rôle.

8.2.5.1. Causes infectieuses

Les exacerbations de bronchite chronique ont une cause infectieuse identifiée dans 42 à 62 % des cas. Cette infection identifiée est bactérienne dans 30 à 52 % des cas et virale dans 14 à 64 % des cas [235,249,255–269].

En faveur d'une origine virale. La présence de signes ORL associés (rhinorrhée, odynophagie, etc...) oriente vers une infection virale. La saison pourrait influencer l'incidence des exacerbations virales ; ainsi dans l'étude de Gump 44 % des exacerbations hivernales seraient virales contre seulement 12 % durant les autres saisons [264].

En faveur d'une origine bactérienne. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'argument clinique prépondérant pour une étiologie bactérienne de l'exacerbation de la BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats. Dans l'étude de Gombertz et de Stockley, cet élément clinique a une sensibilité de 94 % et une spécificité de 77 % [251,252].

L'intensité de la fièvre n'est pas un argument en faveur d'une origine bactérienne. En revanche, la persistance de la fièvre au quatrième jour d'évolution doit faire évoquer une infection bactérienne respiratoire (surinfection bronchique ou pneumonie) ou autre. En effet, les fièvres dues aux virus respiratoires, très fréquentes, durent habituellement moins de trois à quatre jours [270].

Quelles sont les principales causes bactériennes ?

Bactéries pyogènes (cf. Annexe 10).

Les bactéries les plus fréquemment mises en évidence y compris dans des prélèvements protégés sont par ordre décroissant : *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *B. catarrhalis* [235,255–257,263,271–275]. Ces bactéries peuvent être associées entre elles chez un même patient. D'autres bactéries telles que *S. aureus*, les entérobactéries dont *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* sont parfois retrouvées [276]. La fréquence de ces dernières bactéries serait corrélée à la gravité de la BPCO (VEMS inférieur à 35 %), à l'existence d'une antibiothérapie préalable ou d'une corticothérapie orale prolongée [255].

Les cultures bactériologiques à partir des produits d'expectoration sont souvent d'interprétation difficile notamment pour différencier colonisation et infection. En effet, alors que les bronches d'un sujet sain sont habituellement stériles, les bronches d'un bronchitique chronique sont fréquemment colonisées par *H. influenzae*, *S. pneumoniae* (pneumocoque) ou *B. catarrhalis*, même en dehors des exacerbations.

Plusieurs données sont toutefois en faveur du rôle pathogène des bactéries dans la survenue de certaines exacerbations de BPCO :

- des études sérologiques pour *H. influenzae* et *S. pneumoniae* ont été rapportées : l'élévation rapide des anticorps sériques serait plutôt en faveur de l'infection que de la colonisation ou de la contamination par la flore oropharyngée [277] ;
- la fréquence et la concentration des bactéries sont significativement plus élevées en période d'exacerbation [256,258,278,279] ;
- l'étiologie bactérienne des exacerbations serait également attestée indirectement dans plusieurs études par l'efficacité d'une immunisation orale contre *H. influenzae* [280–283] ;
- deux études récentes mettent en évidence qu'un patient colonisé par une des bactéries classiquement incriminées dans les exacerbations peut acquérir une nouvelle souche à l'intérieur d'une même espèce et que cette acquisition est associée de façon significative à la survenue d'une exacerbation de BPCO [276,284].

Bactéries atypiques

C. pneumoniae et *M. pneumoniae*, bactéries atypiques habituellement responsables de bronchites aiguës, sont parfois responsables d'exacerbations de bronchite chronique :

- *C. pneumoniae* pourrait être impliqué dans 4 à 5 % des exacerbations de bronchite chronique [285–287] ;
- *M. pneumoniae* est observé de façon variable selon les études : dans 8 à 9,5 % des cas [249,267], dans seulement 2 à 3 % des cas [258,265] ou dans moins de 1 % des cas [264,266,288].

Quelles sont les principales causes virales ? L'origine virale d'une exacerbation a été plus souvent mise en évidence par les études sérologiques que par la recherche directe.

Les virus en cause sont nombreux :

- rhinovirus ;

- virus respiratoire syncytial (VRS) ;
- influenza, para-influenza ;
- adénovirus, etc. [266,267].

De nombreux sérotypes distincts existent pour un même virus. Il existe probablement plus de 100 virus potentiellement responsables, sans relation antigénique croisée.

Certains auteurs [264,265,280] ont souligné qu'un certain nombre d'infections virales ne s'accompagnent pas d'exacerbation. Cependant, d'autres auteurs estiment que le rôle des virus est sous-évalué, soulignant la difficulté à isoler les virus respiratoires, en particulier dans la bronchite chronique, une infection très discrète pouvant déclencher le processus d'exacerbation [289,290]. Des techniques d'une très grande sensibilité sont nécessaires et souvent non disponibles pour beaucoup de virus.

Le rôle favorisant de l'infection virale initiale sur la survenue d'une surinfection bactérienne est rappelé par certains auteurs [280] ; ainsi dans une cohorte de patients suivis pendant sept ans, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* sont isolés respectivement 2 et 2,4 fois plus souvent après infection virale que prévu [291].

8.2.5.2. Causes non infectieuses

Comme cela a été mentionné précédemment, les causes non infectieuses des exacerbations sont fréquentes. Elles sont très souvent sous-estimées par les cliniciens. Or, il convient, devant toutes exacerbations de BPCO, d'éliminer d'abord certaines étiologies relevant d'un diagnostic et d'un traitement spécifique parfois urgent. On peut citer notamment : l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque gauche, l'arythmie, les médicaments, le pneumothorax...

Dans les autres cas, d'autres facteurs peuvent être en cause comme les conditions climatiques, le bronchospasme, l'allergie, l'épaississement des sécrétions, les irritants bronchiques, le tabac, un reflux gastro-œsophagien, un cancer... [292,293].

Dans une étude portant sur plus de 1000 exacerbations sévères de BPCO, Connors [268] a trouvé :

- 51 % de causes infectieuses ;
- 26 % d'insuffisance cardiaque ;
- 12 % d'autres causes (arythmie, embolie pulmonaire, pneumothorax, cancer pulmonaire, exacerbation postopératoire) ;
- absence de cause dans 30 % des cas [268].

Dans une autre étude portant sur 590 patients [269], Fusco a trouvé :

- 61 % de causes infectieuses ;
- 29 % de causes cardiaques ;
- 25 % de causes médicamenteuses.

8.2.5.3. Rôle de l'inflammation

Outre l'inflammation chronique des bronches, dont le principal facteur causal est le tabagisme, la réaction inflammatoire, quelle que soit son origine, peut jouer un rôle dans l'exacerbation [278].

Dans les expectorations purulentes, sont trouvés non seulement des bactéries, mais aussi des médiateurs de l'inflammation [294].

La présence fréquente d'éosinophiles et de médiateurs de l'inflammation dans la muqueuse bronchique, ainsi que l'efficacité des corticoïdes par voie générale dans les formes sévères, plaident en faveur d'une composante inflammatoire importante dans la physiopathologie de la maladie [295]. L'inflammation provoquée par la surinfection bactérienne des bronches est habituellement bien tolérée et spontanément réversible en cas de bronchite chronique simple, car le calibre des bronches reste suffisant pour un drainage naturel. En revanche, en cas de syndrome obstructif préexistant, cette inflammation peut suffire à décompenser la situation respiratoire en aggravant brutalement l'obstruction bronchique.

8.2.6. Antibiothérapie

8.2.6.1. Efficacité de l'antibiothérapie

Essais thérapeutiques comparant les antibiotiques vs placebo (cf. Annexe 11). Les études cliniques antibiotiques vs placebo sont peu nombreuses, la plupart anciennes, et apportent des résultats contradictoires. Ceci est en grande partie lié aux différences méthodologiques. Par ailleurs, certaines ont été réalisées avant l'augmentation ou l'émergence de résistances acquises de *S. pneumoniae* et *H. influenzae*.

Dans toutes les études retenues (randomisées vs placebo), les patients présentent une bronchite chronique, mais le critère « obstructif en état stable » n'est présent que dans l'étude d'Anthonisen (VEMS inférieure à 80 %). Dans deux autres études [296,297] le caractère obstructif (débit expiratoire de pointe inférieur à 200 l/min) n'est requis que lors de l'exacerbation. Les critères d'exacerbation sont variables, le plus souvent limités à l'aggravation d'un ou plusieurs signes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée). La plupart des études excluent les patients ayant une insuffisance cardiaque associée.

Sur 11 études sélectionnées [250,296–305] entre 1957 et 1995, seules quatre concluent en faveur de l'antibiothérapie [250,296,297,299] (cf. Annexe 11). Parmi celles-ci, l'étude réalisée en 1987 par Anthonisen [250] est l'une des références car la mieux structurée sur le plan méthodologique.

Dans une méta-analyse, Saint [306] a réalisé une analyse quantitative des résultats cumulés de neuf études parmi celles précédemment citées : il conclut à une supériorité modeste mais statistiquement significative de l'antibiotique sur le placebo (sept essais sur neuf) avec un gain minime sur le débit de pointe (+10,75 l/min). Ce gain clinique est plus significatif chez les malades les plus gravement atteints.

Plus récemment, Noura a mené une étude prospective randomisée en double insu où il a comparé l'ofloxacin (400 mg/j) avec un placebo chez 90 patients hospitalisés en réanimation et ventilés mécaniquement pour une exacerbation d'une BPCO. La mortalité hospitalière a été 4,2 % dans le groupe ofloxacin et 21,7 % dans le groupe placebo (réduction absolue du risque, 17,5 %; intervalle de confiance

95 %, 4,3–30,7). Cette étude va dans le sens de l'intérêt des antibiotiques (ici les quinolones) dans le traitement des exacerbations sévères des bronchopneumopathies chroniques obstructives [307].

Relations et discordances entre les données bactériologiques de sensibilité aux antibiotiques et les résultats cliniques. En dépit de la progression importante de la résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'expectoration des sujets bronchitiques, des données de la littérature et la pratique courante montrent que l'utilisation d'antibiotiques inactifs sur le plan bactériologique peut être associée à une guérison clinique. Dans de nombreux cas (exacerbations d'origine non infectieuse ou d'origine virale), l'antibiotique agit vraisemblablement comme un placebo. Dans d'autres cas d'exacerbation d'origine bactérienne, la guérison spontanée est fréquente, mais on ne peut totalement exclure, dans la limite des connaissances actuelles, une activité marginale de l'antibiotique à concentration subinhibitrice.

Le fait que des antibiotiques récents, présentant des avantages théoriques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, n'aient pas démontré d'efficacité supérieure aux antibiotiques plus anciens, laisse également supposer qu'une proportion importante de patients ne justifiant pas d'une antibiothérapie (étiologie virale ou non infectieuse) ont été inclus dans ces essais [250].

Intérêt pronostique de l'antibiothérapie. Le bénéfice attendu de l'antibiothérapie serait d'intervenir sur :

- la mortalité–morbidity ;
- le rôle de l'infection dans l'évolution en diminuant notamment la fréquence des exacerbations. Un nombre important d'exacerbations a en effet un impact négatif sur la qualité de vie [308] et la fonction respiratoire des patients [309].

Malheureusement, les études actuellement publiées ne permettent pas le plus souvent de répondre aux questions sur le moyen et long terme en ambulatoire car les périodes de suivi sont courtes (variant de deux jours après l'arrêt du traitement à 36 semaines).

Indications de l'antibiothérapie (cf. Annexes 11, 12 et 13). Il est souvent difficile de poser à bon escient une indication d'antibiothérapie lors de la première consultation, lorsque celle-ci est précoce par rapport au début d'évolution de l'épisode pathologique. Une surveillance clinique est indispensable, devant conduire à une réévaluation dans les 48–72 heures.

Indications selon le stade :

- **Stade 0** : Antibiothérapie non recommandée en première intention (même en présence de fièvre).
- **Stade I, II, III** : Antibiothérapie recommandée en cas de franche purulence verdâtre des crachats, associée ou non à une augmentation du volume de l'expectoration et/ou une augmentation de la dyspnée et/ou une comorbidité(s).

8.2.6.2. Choix de l'antibiothérapie

Résistance des bactéries

H. influenzae

Le premier mécanisme essentiel de la résistance d'*H. influenzae* aux bêta-lactamines est une sécrétion de bêta-lactamase. Il est observé chez 26,5 % (215/811) des souches étudiées par le Centre national de référence des *H. influenzae*. En 2004, il est de 21,8 % (74/339) parmi les souches isolées de sécrétions bronchiques purulentes [310]. Ce mécanisme de résistance rend inactif l'amoxicilline et à un moindre degré, les céphalosporines de première génération.

Un autre mécanisme de résistance vis-à-vis des bêta-lactamines a été observé. Il s'agit d'un mécanisme non enzymatique reposant sur une modification de la cible des bêta-lactamines, les PLP ou protéines de liaison à la pénicilline. Ces souches sont appelées BLNAR (souches résistantes à l'ampicilline sans production de bêta-lactamase). Les souches BLNAR restent toutefois habituellement sensibles à l'amoxicilline à forte dose et aux céphalosporines de troisième génération orales et injectables [311]. Certaines souches cumulent les deux mécanismes de résistance. La fréquence des souches BLNAR en 2004 est de 22,4 % ; la situation est en évolution par rapport à celle de 2003 (16,2 %) [310].

Selon l'AMM européenne, *H. influenzae* est modérément sensible aux macrolides, à la pristinamycine et à la télithromycine. Concernant la télithromycine, une étude récente internationale (29 pays dont la France) de Sethi a mis en évidence un taux de sensibilité de 99,6 % vis-à-vis de cet antibiotique sur 1037 souches d'*H. influenzae* (parmi 3043 souches) isolées de patients en exacerbation de BPCO [312].

Pour les fluoroquinolones, la résistance résulte de mutations au niveau des cibles de l'antibiotique (topo-isomérasés). Cette résistance est à différents niveaux et évolue par étapes, la première étape (premier niveau) concernant l'acide nalidixique. Une résistance à l'acide nalidixique doit être considérée comme un signe d'alerte et faire envisager une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones. En 2004, sur 797 souches analysées, il n'a pas été mis en évidence de résistance à l'acide nalidixique contre 0,4 % en 2002.

Pneumocoque.

○ Bêta-lactamines.

Le mécanisme de résistance est lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP), cibles des bêta-lactamines. Les PLP sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane, constituant de la paroi bactérienne. Selon que les modifications intéressent une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi les autres bêta-lactamines telles que l'amoxicilline et/ou les céphalosporines. Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important [160]. L'interprétation des CMI se fait selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme (cf. Tableau 10).

Les souches de sensibilité diminuée sont définies par :

- des CMI supérieures à 0,5 µg/ml pour l'amoxicilline ou les céphalosporines de troisième génération par voie injectable ;
- des CMI supérieures à 0,064 µg/ml pour la pénicilline G.

Il est important de souligner à nouveau que l'existence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ne contre-indique pas l'emploi de ces antibiotiques à condition de les utiliser à une posologie appropriée permettant de surmonter la résistance et de maintenir l'activité clinique.

Les dernières données issues du Centre national de référence des pneumocoques révèlent une faible progression des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, voire une diminution du nombre de souches résistantes par rapport aux années précédentes [85,86]. En 2003, parmi les souches isolées d'hémoculture chez les adultes, le taux de sensibilité diminuée atteignait 42 % pour la pénicilline (souches résistantes 8,6 %), 26 % pour l'amoxicilline dont seulement 0,5 % de souches résistantes et 13,7 % pour le céfotaxime. Il n'avait pas été détecté de souches résistantes au céfotaxime. Les souches sont le plus souvent polyrésistantes avec 44 % de souches I ou R vis-à-vis de l'érythromycine et environ 30 % vis-à-vis du cotrimoxazole et de la tétracycline [86].

○ Données sur les macrolides et apparentés (télithromycine).

En 2003, le taux de résistance à l'érythromycine des souches de pneumocoques isolées d'hémocultures chez l'adulte reste très élevé (44 %), bien qu'en diminution par rapport à 2002 (52 %) [85,86]. La résistance aux macrolides est la résistance la plus souvent associée à la résistance bêta-lactamines.

Selon les données du CNR des pneumocoques, aucune souche n'était résistante à la télithromycine (704 souches étudiées) ; seules neuf souches étaient intermédiaires [85]. Dans l'étude de Sethi [312], 99,9 % des souches de pneumocoque (sur 1075 étudiées) étaient sensibles à la télithromycine.

○ Données sur les fluoroquinolones antipneumococques.

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones antipneumococques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes, en France, est de 1 % (958 souches étudiées) [170]. Cependant, il faut noter que la résistance de *S. pneumoniae* vis-à-vis de cette classe d'antibiotique s'installe par étapes successives [171–174]. Ainsi, certaines souches peuvent être catégorisées sensibles alors qu'elles ont déjà acquis un mécanisme de résistance (2 % de 958 souches étudiées en 2003) [170]. Ces souches peuvent ultérieurement accéder à un haut niveau de résistance (lors de l'acquisition d'une mutation supplémentaire) sous pression de sélection [175], notamment en cours de traitement. Cela peut alors se traduire par un échec thérapeutique [176,177]. Il existe des recommandations de

la Société française de microbiologie pour détecter ces mutants [178].

De façon pragmatique, une prescription antérieure récente (moins de trois mois, quelle que soit l'indication initiale) d'une fluoroquinolone (antipneumococcique ou non) expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une limite à leur utilisation. Il faut donc veiller à ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient.

Par ailleurs, les données microbiologiques et pharmacologiques sont en faveur de la moxifloxacine par rapport à la lévofloxacine vis-à-vis du pneumocoque [179,180]. Cependant, la pertinence clinique de cette différence entre les deux molécules n'est actuellement pas validée par une étude clinique.

B. catarrhalis

Les taux de résistance à la pénicilline de *B. catarrhalis* par production de bêta-lactamase étaient de 92 % dans une étude multicentrique réalisée en France entre 2000 et 2001. Cela confirme la très forte prévalence de ce mécanisme de résistance chez cette bactérie constatée dans d'autres pays [313].

La télithromycine montre une bonne activité *in vitro* sur *B. catarrhalis* dans l'étude de Sethi [312] sans qu'il existe à ce jour de recommandations validées pour classer les souches en catégorie sensible ou résistante.

Essais thérapeutiques comparant les antibiotiques entre eux dans le traitement des exacerbations des BPCO. La plupart des études analysées comparant une molécule nouvelle à un comparateur de référence [234,263,314–328] ont présenté une méthodologie fondée sur une recherche d'équivalence thérapeutique. Seules trois études ont trouvé une différence d'efficacité entre deux molécules comparées [323,324,327]. Les autres tendent à démontrer une efficacité comparable de presque toutes les molécules testées, quels que soient leurs spectres d'activité ou leurs propriétés pharmacocinétiques.

Parmi les différentes publications, 34 étaient des études randomisées, comparatives publiées entre 1991 et 1999 dont huit études pour les bêta-lactamines, 14 pour les macrolides et 12 pour les fluoroquinolones [329]. Cependant, l'ensemble de ces études font soulever plusieurs remarques :

- les populations de patients inclus sont rarement bien définies quant à la probabilité d'une participation bactérienne à l'origine de l'exacerbation (nombre de critères de la triade d'Anthonisen) ;
- les malades inclus souffrent rarement d'une bronchite chronique obstructive ;
- les taux de succès clinique sont très discordants avec les données bactériologiques et notamment celles sur la résistance à l'antibiotique utilisé, des bactéries isolées dans l'expectoration.

Études récentes

Télithromycine

Deux essais randomisés en double insu avec la télithromycine à 800 mg en une prise par jour pendant cinq jours ont été analysés [188,330,331]. L'activité thérapeutique et

bactériologique de la télithromycine était comparable à celle de l'amoxicilline acide-clavulanique (500/125 mg, trois fois par jour pendant dix jours) et du céfuroxime-axétil (500 mg, deux fois par jour pendant dix jours). Son efficacité était conservée sur les souches de pneumocoque de moindre sensibilité à la pénicilline G et résistant à l'érythromycine A [188].

Pristinamycine

Parmi les autres études récentes, Léophonte et al. ont montré une équivalence entre un traitement court de quatre jours de pristinamycine (1 g trois fois par jour) vs amoxicilline-acide clavulanique pendant huit jours (1 g/125 mg deux fois par jour). Les taux de succès initial et de récurrences étaient comparables dans les deux groupes. Cette étude a conduit à une modification de l'AMM de cet antibiotique en indiquant la durée de quatre jours pour les exacerbations de BPCO [271].

Fluoroquinolones actives sur le pneumocoque

○ Lévofloxacine

Différentes études randomisées ont été réalisées afin de comparer l'activité thérapeutique de la lévofloxacine, du céfuroxime-axétil et du céfaclor. Elles ont démontré que l'activité thérapeutique est comparable tant sur le plan clinique que bactériologique pour la lévofloxacine et le céfuroxime-axétil, et qu'elle est supérieure à celle du céfaclor, en termes d'éradication bactérienne, notamment de *H. influenzae* [332,333]. Une autre étude a permis de mettre en évidence des résultats équivalents entre un traitement par lévofloxacine de cinq jours vs dix jours [334].

○ Moxifloxacine

Quatre grandes études récentes ont été réalisées avec la moxifloxacine 400 mg/j [335–338]. Les comparateurs étaient la clarithromycine, l'azithromycine, l'amoxicilline et le céfuroxime-axétil. Les taux de succès thérapeutiques étaient comparables dans les différents groupes de traitement. La durée de cinq jours à la posologie de 400 mg/j était aussi efficace qu'un traitement de dix jours. Le taux d'éradication bactérienne était significativement plus élevé pour la moxifloxacine par rapport à la clarithromycine et à l'azithromycine en particulier pour *H. influenzae*. Le délai sans nouvelle exacerbation était également significativement différent entre la moxifloxacine et les comparateurs respectivement 132,8 + 67,5 jours contre 118 + 67,9 jours. Cependant, ces derniers résultats doivent être interprétés avec précaution car ce paramètre est souvent difficile à mesurer.

Hiérarchisation du choix des antibiotiques. Les études récentes étant des études d'équivalence, il n'y a pas d'étude prospective permettant d'établir une supériorité (quel que soit le stade de la maladie) de telle ou telle option thérapeutique.

Pour des raisons écologiques et de diversification de l'antibiothérapie, la couverture du spectre dans les stades I et II sans facteur de risque n'est pas le seul critère à prendre en compte.

La place des antibiotiques à spectre plus large comme l'amoxicilline-acide clavulanique et les fluoroquinolones antipneumococcique est donc réservée à certains patients (notamment les patients stade III ou avec facteurs de risque). Chez ces patients, le choix de l'antibiothérapie doit inclure un spectre plus large compte tenu de la sévérité de la BPCO ou de l'existence de facteurs de risque qui interdirait l'impasse sur l'une des bactéries les plus fréquemment en cause.

Cette hiérarchisation du choix n'est actuellement pas validée par des études scientifiques.

Caractéristiques des antibiotiques utilisés dans les exacerbations de bronchite chronique

Posologies

Les posologies proposées sont celles de l'AMM. Pour l'amoxicilline, il est important de souligner que seule la posologie de 3 g est recommandée en raison de la fréquence de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Durée du traitement

La durée de traitement n'a guère fait l'objet de validation dans le cadre d'une évaluation scientifique rigoureuse. Elle est classiquement de sept à dix jours.

Plusieurs études ont comporté des traitements « courts » dans un ou deux bras [271,314,317,320,327,334,335,338–340]. Il s'est agi soit de la comparaison de deux molécules soit de la comparaison de la même molécule pour des durées (et éventuellement des doses) différentes. Ces études concordent en faveur d'une efficacité identique des traitements de quatre à cinq jours vis-à-vis des traitements plus longs de sept à dix jours. Il est à noter que certaines études ont des problèmes méthodologiques ne permettant pas toujours de généraliser ces résultats. En effet, certaines études n'ont pas toujours recruté que des malades souffrant d'une bronchite chronique obstructive et n'ont pas toujours apprécié l'étiologie bactérienne de l'exacerbation.

À ce jour, les antibiotiques ayant une durée de traitement plus courte sur les données d'AMM sont la pristina-mycine pendant quatre jours et la télithromycine et la moxifloxacine pendant cinq jours. De façon très récente, l'AMM en traitement de cinq jours a été accordée à la clarithromycine à libération prolongée (LP) à la posologie de 1000 mg/j. Cette modification a eu lieu notamment sur la base d'une étude multicentrique, randomisée en simple insu, réalisée en France démontrant la non infériorité clinique de la clarithromycine LP (1000 mg/j en une prise par jour) par rapport à la télithromycine en traitement de cinq jours [341]. Cette étude a été menée chez des patients peu sévères (stade I et II). Les données sur la tolérance étaient satisfaisantes.

Par avis d'expert, il a été convenu que le traitement par ceftriaxone par voie parentérale était limité à cinq jours.

Quels antibiotiques utiliser ? En fonction du stade de sévérité et/ou des facteurs de risque associés, le choix de l'antibiothérapie est différent.

BPCO stade 0 ;

Les antibiotiques ne sont pas recommandés en première intention.

BPCO stades I et II sans facteurs de risque.

Les antibiotiques recommandés dans les stades I et II, chez des patients sans facteur de risque, ne sont pas tous actifs sur l'ensemble des bactéries potentiellement en cause. Il existe, essentiellement dans ce choix, un souci de diversification de l'antibiothérapie.

Si nous tenons compte des données microbiologiques, la télithromycine et la pristina-mycine ont un spectre mieux adapté aux bactéries isolées dans les crachats par rapport à l'amoxicilline et aux macrolides, mais leur supériorité clinique n'est pas démontrée.

Ayant connaissance de ces réserves, sont recommandés par ordre alphabétique :

- amoxicilline (3 g/j) ;
- ou macrolide ;
- ou pristina-mycine ;
- ou télithromycine.

BPCO stade III ou facteurs de risques associés.

Les facteurs de risques associés sont les suivants : exacerbations fréquentes (supérieures ou égales à quatre par an), corticothérapie systémique au long cours, comorbidités, antécédents de pneumonie.

Dans ce groupe, le choix de l'antibiothérapie doit inclure un spectre plus large compte tenu de la sévérité de la BPCO ou de l'existence de facteurs de risque qui interdisent l'impasse sur l'une des bactéries les plus fréquemment en cause. Ces patients constituant un réservoir privilégié pour l'émergence de résistances, une rotation des familles d'antibiotiques (bêta-lactamines-fluoroquinolones antipneumococciques) est souhaitable. Cette attitude n'est actuellement pas validée par des études scientifiques.

Sont recommandés :

- bêta-lactamines :
 - amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline), ou
 - céphalosporine de deuxième génération : céfuroxime-axétil, ou
 - céphalosporines de troisième génération : cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil, ceftriaxone par voie parentérale limitée à certaines situations dont des difficultés d'administration par voie orale.
- fluoroquinolone antipneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine.

Les fluoroquinolones inactives sur le pneumocoque (ofloxacine, ciprofloxacine) ainsi que le céfixime (céphalosporine orale de troisième génération mais inactive sur les pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines) et le cotrimoxazole ne sont pas recommandés.

La ciprofloxacine doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *P. aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être. Ce traitement doit être discuté au cas par cas. Il faut, en effet, tenir compte pour l'utilisation des fluo-

roquinolones en monothérapie du risque d'acquisition de résistances en particulier sur le *P. aeruginosa*.

Une réévaluation est indispensable dans les 48–72 heures afin de vérifier la bonne évolution et l'absence de critères d'hospitalisation. En cas d'échec, il est recommandé d'effectuer une radiographie pulmonaire et un examen cyto-bactériologique des crachats (avec antibiogramme et recherche de *Pseudomonas*).

L'antibiothérapie à visée prophylactique de l'exacerbation des BPCO. Plusieurs études n'ont pas démontré qu'une antibiothérapie séquentielle prévenait ou stabilisait l'évolution des BPCO [342]. Elles sont cependant anciennes et avaient un effectif faible.

8.3. Autres traitements

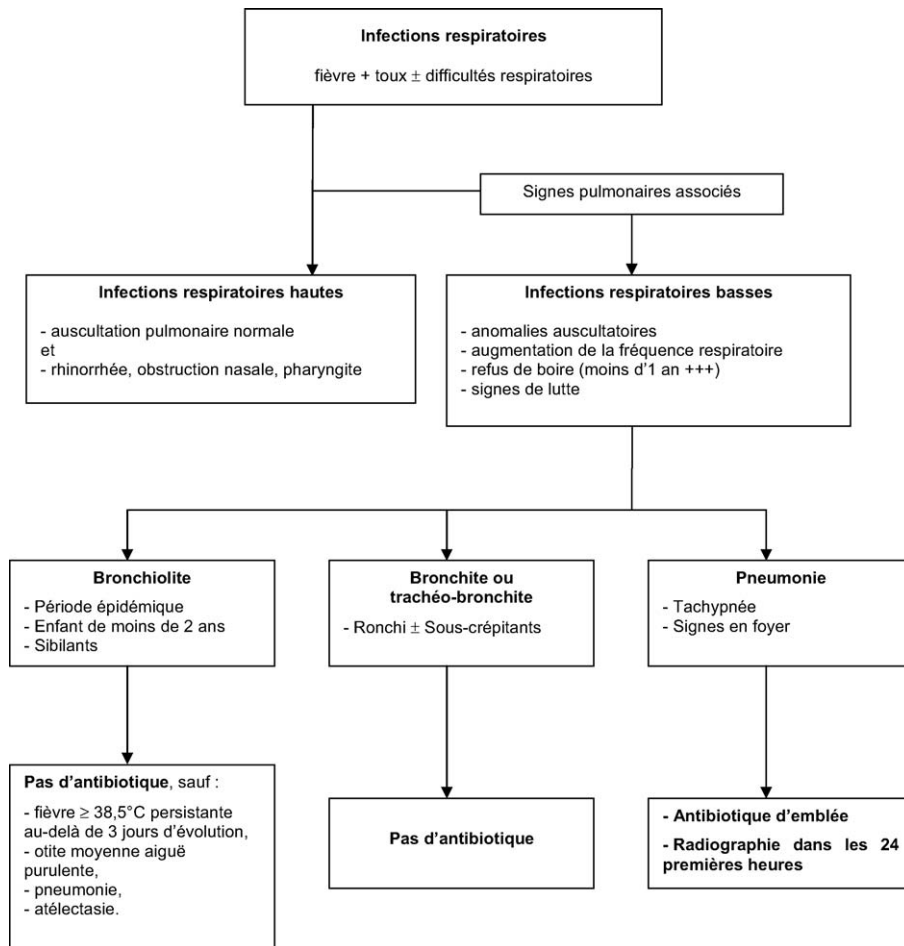
Il est recommandé de se référer aux recommandations de la Société de pneumologie de langue française pour la prise en charge de la BPCO (2003) [231] :

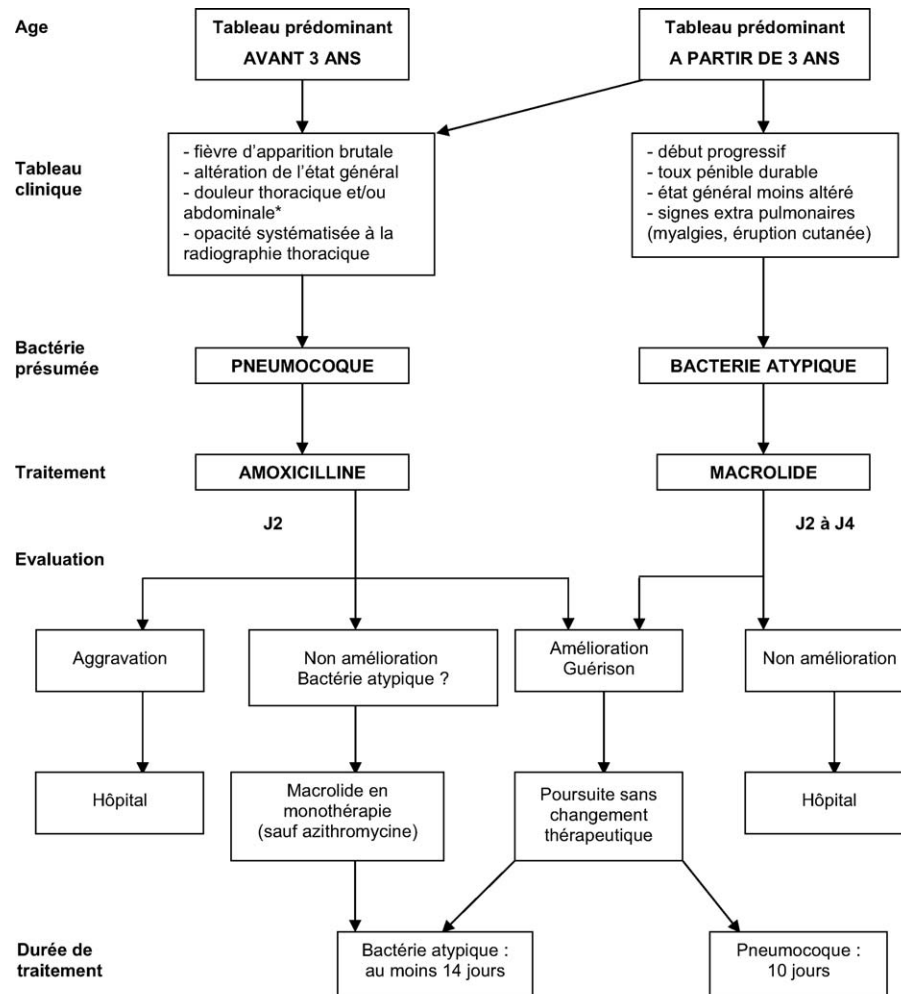
- arrêt du tabac ;
- bronchodilatateur en aérosol–doseur en cas d'obstruction bronchique franche, chez un patient apte à les inhaler ;
- courte corticothérapie par voie générale à discuter au cas par cas (inférieure à sept jours) ;
- contre-indication des antitussifs ;
- vaccin antigrippal et antipneumococcique.

Annexe 1 : Indications et posologies des antibiotiques recommandés parmi ceux ayant l'AMM dans les infections respiratoires basses de l'enfant sans facteur de risque

Principes actifs	Libellé d'AMM	Posologies – durées de traitement
Amoxicilline (voie orale)	Traitement initial des : - pneumopathies aiguës - surinfections de bronchites aiguës.	- <i>Posologie usuelle</i> : - < 30 mois : 50 mg/kg par jour à 100 mg/kg par jour, en trois prises espacées de huit heures, - 30 mois : 25 à 50 mg/kg par jour en deux ou mieux trois prises sans dépasser 3 g/j. - <i>Infections plus sévères</i> : jusqu'à 150 mg/kg par jour en trois ou quatre prises, sans dépasser 6 g/j.
Amoxicilline–acide clavulanique (voie orale) rapport 8/1 100 mg/12,5 mg par ml Enfant (flacon) 500 mg/62,5 mg Enfant (sachet)	- Infections respiratoires basses de l'enfant de 30 mois à cinq ans.	Posologies (exprimées en amoxicilline) > 30 mois : 80 mg/kg par jour en trois prises sans dépasser la posologie de 3 g/j.
100 mg/12,5 mg par ml Nourrisson (flacon) 250 mg/31,25 mg Nourrisson (sachet)	- Infections respiratoires basses chez le nourrisson de moins de trente mois.	Posologies (exprimées en amoxicilline) 80 mg/kg par jour en trois prises.
<i>Céphalosporines</i> (voie orale) - de seconde génération Céfuroxime–axétil	- Infections respiratoires basses	Enfant et nourrisson : 30 mg/kg par jour en deux prises sans dépasser la posologie adulte, soit 500 mg/j en deux prises sauf en cas de pneumopathies bactériennes (1000 mg/j en deux prises).
- de troisième génération Cefpodoxime–proxétil (enfants et nourrissons)	- Infections respiratoires basses de l'enfant	8 mg/kg par jour répartis en deux administrations à 12 heures d'intervalle (> 25 kg : le comprimé à 100 mg peut être utilisé).
<i>Céphalosporines</i> (voie injectable) - de troisième génération Ceftriaxone	En pratique de ville : infections respiratoires, dans les formes sévères, en particulier chez les sujets à risques, notamment : - pour les pneumopathies bactériennes (pneumocoque, présumées à Gram négatif) - pour les poussées aiguës de bronchite chronique, généralement en 2 ^{ème} intention.	Enfants et nourrissons : 50 mg/kg par jour en une seule injection i.m ou i.v.
<i>Macrolides</i> (voie orale) Josamycine, spiramycine, roxithromycine, midécamycine	- Surinfections de bronchites aiguës - Exacerbations de bronchites chroniques, - Pneumopathies communautaires chez des sujets : - sans facteurs de risques - sans signes de gravité clinique - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique. En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.	- <i>Josamycine</i> : 50 mg/kg par jour en deux prises par j. - <i>Spiramycine</i> : 150 000 à 300 000 UI/kg par jour, fractionnée en deux ou trois prises. - <i>Roxithromycine</i> : 5 à 8 mg/kg par jour en deux prises (la dose moyenne utilisée dans les essais pédiatriques a été de 6 mg/kg par jour). Le traitement ne sera pas prolongé au-delà de dix jours (cf. données de sécurité préclinique). - <i>Midécamycine</i> : 20 à 50 mg/kg par jour.
Clarithromycine (25 mg/ml) (50 mg/ml)	- Pneumopathies communautaires atypiques chez l'enfant âgé de plus de trois ans : - sans facteurs de risques - sans signes de gravité clinique - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique - Surinfections des bronchites aiguës chez l'enfant âgé de plus de trois ans.	15 mg/kg par jour en deux prises jusqu'à un maximum de 500 mg deux fois par jour pour les infections non mycobactériennes. La durée habituelle de traitement est de cinq à dix j en fonction de l'infection traitée et de sa sévérité.
Pristinamycine	Infections bronchopulmonaires dont les exacerbations aiguës de bronchites chroniques.	Sur la base de 50 mg/kg/j, en deux ou trois prises au moment des repas; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg par jour.

Annexe 2 : Éléments diagnostiques et thérapeutiques d'une infection respiratoire chez l'enfant sans facteur de risque



Annexe 3 : Schéma thérapeutique devant une pneumonie communautaire chez un enfant sans facteur de risque

* La douleur est cependant difficilement exprimée chez un enfant de moins de 3 ans.

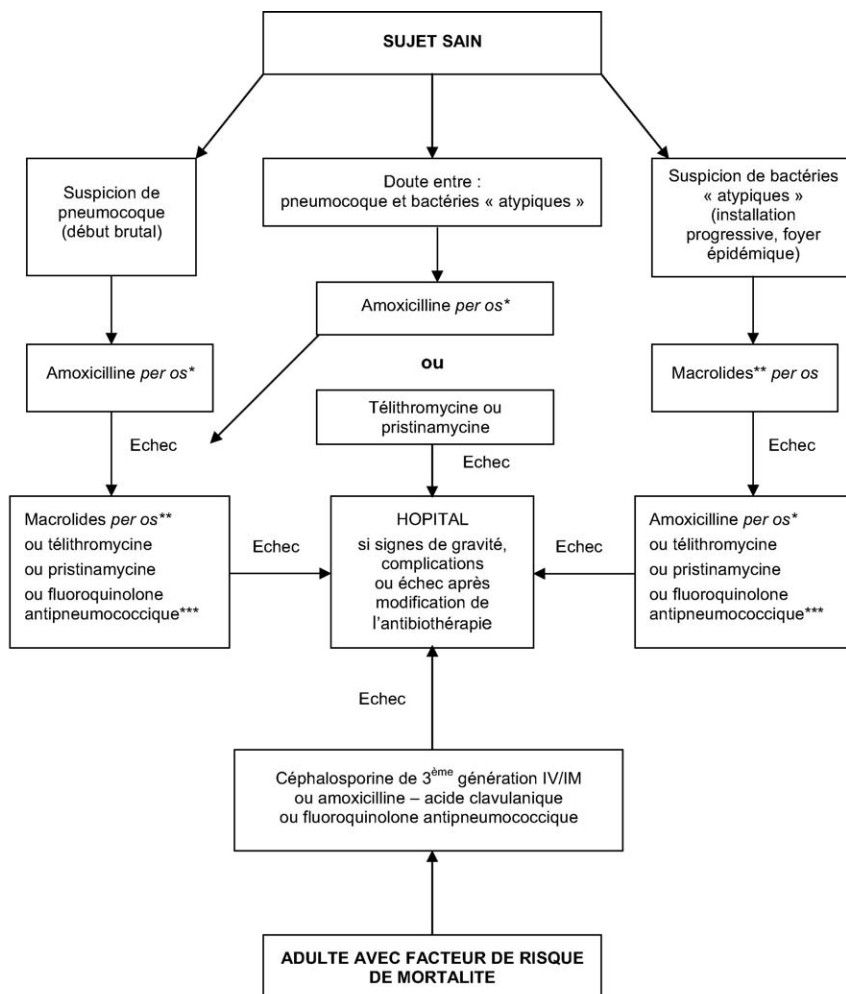
Annexe 4 : Facteurs de risque au cours des pneumonies communautaires (Recommandations publiées)

SPILF Consensus Lille, 1991 [128]	British Thoracic Society 1993 [135]	American Thoracic Society 1993 [131]	SPILF 1995 [134]	South African Pneumology Society 1996 [132]	Infectious Diseases Society of America 1998 [116]	European Study on Community Acquired Pneumonia committee (1998) (31)
- Âge > 65 ans	- Âge ≥ 60 ans	- Âge > 65 ans	- Âge > 65 ans	- Âge > 60 ans	- Âge	Facteurs de risque de survenue de pneumonie et de gravité :
- Pathologie associée (insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale)	- Fréquence respiratoire ≥ 30 /min* - PAD ≤ 60 mmHg* - Maladie sous-jacente - Confusion mentale - Fibrillation auriculaire - Atteinte multilobaire - Urée ≥ 7 mmol/l* - Sérum Albumine < 35g/l - Hypoxémie PaO ₂ = 0 mmHg	- Comorbidités : BPCO incluant mucoviscidose et bronchiectasie diabète sucré insuffisance rénale chronique insuf. cardiaque congestive hépatopathie chronique hospitalisation antérieure dans l'année suspicion d'inhalation (gastrique ou sécrétions oropharyngées) altération de la conscience splénectomie alcoolisme, dénutrition	- Comorbidités associées : diabète sucré mal équilibré insuffisance rénale insuffisance respiratoire, BPCO insuffisance cardiaque congest. hospitalisation antérieure dans l'année vie en institution alcoolisme drépanocytose	- Comorbidités : maladie cardiorespiratoire chronique, rénale, hépatique, diabète sucré - Signes indiquant une atteinte sévère : cyanose, confusion ou altération de la conscience, PA basse (PAS < 90 mmHg ou PAD < 60 mmHg), tachypnée > 30/min, Température élevée > 38,3 °C, atteinte multilobaire, complications septiques, signes paracliniques de sévérité.	- alcoolisme - néoplasie active - immunodépression - maladie neurologique - insuffisance cardiaque congestive - diabète sucré - antécédent de pneumonie - pneumonie à staphylocoque aureus - pneumonie sur obstacle - pneumonie d'inhalation	- âge > 65 ans - vie en institution - alcoolisme - comorbidité : bronchopneumonie obstructive, maladie cardiovasculaire, maladie neurologique, diabète sucré, maladie hépatique ou rénale chronique, infection virale récente - hospitalisation antérieure dans l'année précédente ou dans les 2-4 semaines précédentes - traitement récent avec pénicilline ou autre antibiotique - inhalation.
- Immuno-dépression	- Leucopénie GB ≤ 0,10 ⁹ /l - Hyperleucocytose ≥ 20,10 ⁹ /l - Bactériémie	- Signes cliniques : fréquence respiratoire 30 /min PAD ≤ 60 ou PAS ≤ 90 mmHg température 38,3 °C localisation extrapulmonaire (arthrite septique, méningite..) confusion ou diminution du niveau de conscience	- Immunodépression : corticothérapie prolongée par voie générale chimiothérapie anticancéreuse dans les six derniers mois splénectomie séropositivité à VIH	- Voir score de Fine 1997		
- Étiologie à risque : staphylococcie, troubles de la déglutition, obstacle bronchique connu	* si présence de deux ou trois de ces signes: hospitaliser en unité de soins intensifs	- Signes paracliniques : GB ≤ 4.10 ⁹ /l ou > 30.10 ⁹ /l ou PN < 1.10 ⁹ /l PaO ₂ < 60 mmHg ou PaCO ₂ > 50 mmHg sous air ambiant nécessité de ventilation assistée altération de la fonction rénale : créatinine sérique > 1,2 mg/dl ou urée >20 mg/dl (> 7 mmol/l) signes radiologiques tels qu'une atteinte multilobaire, la présence d'une cavité, d'un épanchement pleural, étendue des lésions. hématocrite < 30%, hémoglobine < 9 g/dl. autres signes de sepsis ou de dysfonctionnement d'organe (acidose...)	- Étiologie à risque : Post grippale Déglutition Facteurs d'inhalation Pneumonie sur obstruction			

Annexe 5 : Sémiologie d'admission des pneumonies selon l'étiologie

Auteur	Pneumonies dues à <i>Streptococcus pneumoniae</i>								Pneumonies dues à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>					
	Helms [154]	Ponka [155]	Woodhead [156]	Lehtomaki [107]	Farr [152]	Granados [153]	Léophonte [157]	Moine [144]	Helms [154]	Ponka [155]	Woodhead [156]	Lehtomaki [107]	Farr [152]	Mansel [158]
Nb (pts)	23	50	83	19	142	37	210	43	20	50	62	15	73	148
Âge	45	55	52	conscrits	54,2	61	59	55	34,3	20	34	conscrits	33,7	< 40 ans (90 % des cas)
Maladie sous-jacente	48 %	76 %	59 %			73 %		65 %	40 %	12 %	19 %			15,5 %
Délai premiers symptômes / admission	2,9	5,1	5	2,5	6	4		3,7	12,6	8,4	13	3,3	10,6	
Antibiothérapie préalable			31 %		22 %	35 %				64 %	79 %		84 %	
Infection des voies aériennes supérieures		12 %	21 %	7 %				7 %	40 %	48 %				> 52 %
Température	38,8°C	39°C		39,2°C				39,4°C	38,2°C	38,4°C		38,8°C		≥ 37,7°C (85 % des cas)
Température ≤ 37,8 °C		6 %									30 %			
Crépitations		94 %	73 %			84 %	64 %			72 %	75 %	60 %		26 %
Douleur thoracique			72 %	26 %	72 %	73 %		26 %			38 %		45 %	25 %
Crachats rouillés					22 %			9 %					1 %	

Annexe 6 : Stratégie thérapeutique ambulatoire au cours d'une pneumonie communautaire de l'adulte sans signe de gravité



* Amoxicilline : posologie à 3 g/j

** Sauf azithromycine

*** Lévofloxacine ou moxifloxacine. La moxifloxacine a montré une supériorité microbiologique et pharmacologique par rapport à la lévofloxacine vis-à-vis du pneumocoque. Cependant, la pertinence clinique de cette différence entre les deux molécules n'est actuellement pas validée par une étude clinique.

Annexe 7 : Bronchite aiguë : essais contrôlés en double insu contre placebo ou contre bêta-2-mimétique

Références	N	Médicament (critères d'inclusion)	Posologie	Résultats
<i>Essais contre placebo</i>				
Howie, 1970 [219]	829	Tétracycline (20-49 ans, syndrome pseudogrippal > 2 j)	600 mg cinq 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, 1976 [215]	212	Doxycycline (toux et expectoration purulente > 7j)	200 mg à j1 puis 100 mg dix jours	Résultats NS sur toux, expectoration, durée d'arrêt de travail Évolution à six mois identique dans les deux groupes
Williamson, 1984 [216]	74 (69 analysés)	Doxycycline (21-65 ans, toux et expectoration purulente)	200 mg à j1 puis 100 mg six 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, 1984 [214]	67 (54 analysés)	Cotrimoxazole (> 14 ans, toux productive > 14 j)	320/1600 mg sept 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, 1986 [218]	52	Érythromycine (18-65 ans, symptômes de bronchite > 2 semaines)	1000 mg sept 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, 1987 [221]	31	Doxycycline	400 mg sept jours	Résultats NS sur la durée de la toux, de l'expectoration, de la fièvre, des jours chômés.
Dunlay, 1987 [201]	63 (48 analysés)	Érythromycine (> 18 ans, toux productive)	1000 mg dix jours	À partir de j6, une différence significative ($p < 0,05$) est notée pour la toux productive et le délai d'amélioration générale. À j14 seule différence : aspect purulent de l'expectoration; résultats NS sur présence ou caractère productif de la toux
Verheij, 1994 [204]	158 (140 analysés)	Doxycycline (Âge > 18 ans, toux et expectoration purulente)	200 mg à j1 puis 100 mg dix jours	Pas de différence si inférieur à 55 ans. Si inférieur à 55 ans, 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 4,9 j ; $p < 0,01$) Pas de différence à trois mois
King, 1996 [220]	91 (au lieu des 120 nécessaires)	Érythromycine (Âge > 8 ans, toux et expectoration purulente > 2 semaines)	1000 mg/j dix 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)
<i>Essais contre β-2-mimétique</i>				
Hueston, 1991 [343]	42 (34 analysés)	Albutérol vs Érythromycine (18-65 ans ; toux < 30 j)	1600 mg sept 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, 1994 [224]	46	Albutérol ou placebo vs Érythromycine ou placebo (18-65 ans ; toux < 30 j)	sept jours	Résultats significatifs du mimétique par rapport à l'AB sur la présence de la toux et l'arrêt de travail au septième jour.

NS : non significatif ; AB : antibiotique ; vs : versus.

Annexe 8 : Définitions des principales pathologies bronchopulmonaires chroniques hors BPCO**Emphysème pulmonaire [240,243]**

Définition anatomique : élargissement anormal et permanent des espaces aériens au-delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires sans fibrose pulmonaire évidente. Par rapport au lobule pulmonaire, on décrit un emphysème panlobulaire (destruction massive affectant tout le lobule) et un emphysème centrolobulaire (dilatation de la bronchiole respiratoire et destruction des alvéoles adjacents). On distingue l'emphysème secondaire, complication évolutive de la bronchite chronique et l'emphysème primitif.

Asthme [240,244]

Définition physiologique : syndrome clinique caractérisé par une réactivité accrue de l'arbre bronchique à une variété de stimuli entraînant une obstruction bronchique variable.

En clinique : les symptômes majeurs de l'asthme sont des accès de dyspnée, de sibilance respiratoire et de toux, de gravité variable, allant des formes les plus anodines voire indétectables aux formes les plus sévères et les plus continues.

Dilatation des bronches (bronchectasie) [241,243]

Définition anatomique : les bronchectasies sont définies par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches, associée à une altération de leurs fonctions, dans des territoires plus ou moins étendus. Le syndrome d'hypersecretion avec suppuration bronchique domine le tableau clinique. La survenue d'hémoptysies graves s'explique par l'hypervascularisation artérielle bronchique. Les formes étendues peuvent évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique.

Annexe 9 : Critères à prendre en compte pour la décision d'hospitalisation d'un malade ayant une exacerbation de BPCO

Critères cliniques de gravité	<ul style="list-style-type: none"> - <i>des signes respiratoires</i> : dyspnée de repos, cyanose, usage des muscles respiratoires accessoires, respiration paradoxale abdominale, FR > 25/min, toux inefficace et SaO₂ < 90 %, si elle peut être mesurée, - <i>des signes cardiovasculaires</i> : tachycardie > 110/min, troubles du rythme, hypotension, marbrures, œdèmes importants, des membres inférieurs, - <i>des signes neurologiques</i> : agitation, confusion, obnubilation, coma, astérisis
Comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathie gauche - Alcoolisme, - Atteinte neurologique
Stade évolué de la bronchite chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Oxygénothérapie prolongée à domicile. - Corticothérapie systémique prolongée
Conditions de vie du patient défavorables	<ul style="list-style-type: none"> - Entourage défaillant, précarité, - Difficulté à s'alimenter ou à dormir, - Difficulté à se déplacer au domicile.
Critère évolutif péjoratif	<ul style="list-style-type: none"> - Exacerbation récente avec hospitalisation - Réponse insuffisante au traitement ambulatoire.

Annexe 10 : Études bactériologiques au cours des exacerbations de BPCO

Références	Nombre de cultures positives	<i>H. influenzae</i> (%)	<i>S. pneumoniae</i> (%)	<i>B. catarrhalis</i> (%)	Autres bactéries (%)
Paterson, 1978 [274]	60	32	10		
Fagon, 1990 [275]	27	14	16	7	<i>H. para-influenzae</i> : 25 <i>P. aeruginosa</i> : 7 <i>S. aureus</i> : 9 Entérobactéries : 11
Philit, 1992 [257]	13	23	23	8	<i>P. aeruginosa</i> : 23 <i>M. pneumoniae</i> : 15 <i>K. pneumoniae</i> : 8
Monso, 1995 [256]	15	67	20	13	<i>P. aeruginosa</i> : 13
Anzueto, 1998 [263]	673	28	7	18	Entérobactéries : 18 <i>S. aureus</i> : 17 <i>P. aeruginosa</i> : 4
Eller, 1998 [255]	112	14	17		<i>S. aureus</i> : 13 <i>P. aeruginosa</i> : 14 <i>Serratia marcescens</i> : 10
Smith, 1999 [235]	34	47	18	12	<i>Pseudomonas sp.</i> : 15 Entérobactéries : 15 <i>S. aureus</i> : 3
Léophonte, 2004 [271]	135	55,8	20,8	17,5	<i>S. aureus</i> : 6,7 BGN : 10,8
Sethi, 2005 [312]	3043	34,1	35,3	17,6	<i>S. aureus</i> : 11

Annexe 11 : Études de l'activité de l'antibiothérapie vs placebo dans le traitement des exacerbations de BPCO

Références	Nombre de patients	Type de patients	Critères d'exacerbation	Sévérité de la bronchite chronique	Antibiotiques	Critères de jugement	Conclusion
Anthonisen, 1987 [250]	173	Externes (consultants hôpital)	Modification de l'expectoration (\pm signes ORL)	VEMS < 80%	cotrimoxazole ou amoxicilline ou doxycycline	Clinique (nombre de jours de la maladie), DEP	Antibiotique > placebo (si \geq 2 critères)
Pines, 1968 [296]	30	Hospitalisés	Expectoration purulente, DEP < 200 l/min	Modérée à sévère	pénicilline + streptomycine ou ampicilline ou streptomycine	DEP et clinique	Antibiotique > placebo
Pines, 1972 [297]	259	Hospitalisés	Expectoration purulente, DEP < 200 l/min	Modérée	tétracycline ou chloramphénicol	Clinique (jugement du médecin) et DEP	Antibiotique > placebo
Elmes, 1957 [298]	113	Externes			tétracycline	Clinique (nombre de jours de la maladie)	Pas de différence
Berry, 1960 [299]	53	Médecine générale	Un seul signe d'aggravation de la bronchite chronique	Légère à modérée	tétracycline	Score des symptômes	Antibiotique > placebo
Fear, 1962 [300]	119	Externes			tétracycline	Clinique (jugement du médecin)	
Elmes, 1965 [301]	56	Hospitalisés			ampicilline	DEP Clinique Absentéisme	Pas de différence
Petersen, 1967 [302]	19	Hospitalisés	Non précisés	Légère à sévère	chloramphénicol	DEP	Pas de différence
Nicotra, 1982 [303]	40	Hospitalisés	Augmentation - toux, - expectoration, - dyspnée.	Modérée	tétracycline	Clinique (jugement patient et médecin), PaO ₂ , DEP	Pas de différence
Jorgensen, 1992 [304]	278	Médecine générale	Modifications de l'expectoration	Légère à sévère	amoxicilline	Clinique (jugement du médecin), DEP	Pas de différence
Manresa, 1987 [305]	19	Hospitalisés	Augmentation : - toux, - expectoration, - dyspnée.	Non précisée	céfaclor	Clinique, EFR et ECBC	Pas de différence
Nouira, 2001 [307]	90	Hospitalisés réanimation	Clinique	Très sévère	ofloxacine	- Mortalité hospitalière - Recours à une autre antibiothérapie - Durée de séjour - Durée de ventilation mécanique	Antibiotique > placebo

VEMS = volume expiratoire maximum par seconde ; DEP = débit expiratoire de pointe ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; ECBC = examen cytbactériologique des crachats ; ORL = otorhinolaryngologie

Annexe 12 : Place de l'antibiothérapie dans le traitement des exacerbations de BPCO : enquêtes de pratique courante

Références	Effectifs	Type d'étude	% de patients traités par antibiotique	Remarques
Smith, 1999 [235]	100 patients hospitalisés	Étude rétrospective	80 %	Existence de recommandations dans l'hôpital
Trévisani 1997 [236]	Médecins généralistes	Questionnaire de pratique quotidienne	46,6 % des médecins prescrivent un antibiotique à 100 % de leurs patients et 53,6 % à des patients « sélectionnés »	Étude de comportement des médecins
Chauvin, 1996 [232]	454 médecins généralistes	Questionnaire de pratique quotidienne	95 % des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Étude de comportement des médecins
Taytard, 1995 [344]	84 médecins généralistes	Questionnaire de pratique quotidienne appliqué à des cas	95 % des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Étude de comportement des médecins
Kesten, 1993 [233]	75 médecins généralistes	Questionnaire de pratique quotidienne	63 % des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Étude de comportement des médecins

Annexe 13 : Argumentation pour ou contre l'antibiothérapie systématique dans les exacerbations de BPCO

Arguments <i>pour</i> l'antibiothérapie systématique	Arguments <i>contre</i> l'antibiothérapie systématique
Étiologie bactérienne dans certaines exacerbations	Étiologie non bactérienne dans plus de 50 % des cas
Difficulté à trancher entre colonisation et infection bactérienne	Possibilité de cibler les patients atteints d'infection bactérienne (expectoration purulente)
Morbidité et mortalité non nulles des exacerbations à court terme	Morbidité et mortalité faibles au cours des exacerbations ne recevant pas d'antibiotique
Risque de ne pas traiter une cause curable si l'exacerbation est réellement d'origine bactérienne	Risque de méconnaître et de ne pas traiter une cause non bactérienne curable
Effet bénéfique dans plusieurs études	Absence de bénéfice dans plusieurs études
Rôle hypothétique de l'infection bactérienne dans l'évolution de la BPCO	Impact écologique (résistance) Absence de rôle démontré de l'infection bactérienne dans l'évolution de la BPCO

Annexe 14 : Allergie à la pénicilline et aux céphalosporines

L'allergie à la pénicilline et aux céphalosporines est très souvent surestimée avec 80 à 90 % des patients qui signalent une allergie sans l'être véritablement [345]. Si l'allergie vraie est rare, elle peut être sévère voire létale. Il convient donc de répondre aux questions : allergie ou non, possibilité ou non de prescrire une bêta-lactamine dont une céphalosporine en cas d'allergie à la pénicilline et inversement ? Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, la réalisation de tests cutanés, et le test de provocation sous surveillance hospitalière [346–350].

Quelles sont les questions à poser à l'interrogatoire devant toute suspicion d'allergie à la pénicilline ?

Il faut au minimum connaître [345] : la durée entre la prise et l'apparition des symptômes (recherche notamment d'une réaction immédiate dans l'heure suivant la dernière prise), les caractéristiques des manifestations cliniques (recherche notamment de signes évocateurs d'anaphylaxie : malaise, hypotension, signes digestifs à type de diarrhée, vomissements, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme, trouble du rythme cardiaque..., recherche de réactions cutanées graves telles que décollement cutané, atteintes muqueuses, atteintes multi-organes), les autres médicaments prescrits de façon concomitante avec l'historique de l'administration (prise au long cours, prescription récente en même temps que l'antibiotique...), l'évolution à l'arrêt de l'antibiotique (guérison à l'arrêt lors d'allergie véritable), l'existence d'une nouvelle prise (après ou avant la réaction) d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines comme l'amoxicilline, une céphalosporine et si oui quelle en a été le résultat ?, la raison de la prescription d'antibiotique (afin de savoir si les manifestations cliniques ne sont pas liées à la maladie elle-même, exemple : éruption sous amoxicilline lors d'une angine à EBV, infection à mycoplasme), l'âge de survenue.

Quels sont les signes en faveur d'une allergie IgE dépendante aux pénicillines ?

- Antécédent de prise de la même molécule sans problème.
- Une réaction immédiate, survenant moins d'une heure après la nouvelle prise.
- L'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-œdème.

Il existe une contre-indication à la prescription de pénicillines dont l'amoxicilline chez ces patients. Une consultation en allergologie est recommandée.

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes [350,351].

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (sept à huit jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

L'examen attentif du carnet de santé met souvent en évidence des prises ultérieures de pénicilline qui ne se sont accompagnées d'aucun effet indésirable. Toutefois, rarement de vraies allergies de type IV peuvent s'exprimer ainsi.

Les tests cutanés à lecture immédiate

Les tests cutanés recommandés quand la réaction a été immédiate et/ou cliniquement anaphylactique sont les « prick-tests » et les tests intradermiques à lecture immédiate. Ils ne sont validés que pour les pénicillines. Ces tests ont une bonne valeur prédictive surtout s'ils sont positifs. Dans une étude récente, sur 290 patients, la sensibilité de ces tests était de 70 % avec une spécificité de 97 % en utilisant quatre déterminants antigéniques [352]. Leur pratique et interprétation répondent à des recommandations de l'Académie européenne d'allergologie et d'immunologie [348,353]. Tout test cutané à lecture immédiate positif fait dans les règles de l'art, même si la réaction initiale était peu intense, est une contre-indication à la réintroduction de la molécule [349].

Les tests cutanés aux céphalosporines ne sont utiles que vis-à-vis du même composé testé (ils ne sont pas interprétables d'une molécule à l'autre).

Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (Fig. 1)

Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10 %), et encore moins importante pour les céphalosporines de deuxième et troisième générations que pour celles de première génération [354].

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine [350,355]. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie sévère à la pénicilline (*et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines*). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de deuxième ou troisième génération peut être proposée [355].

Allergie aux céphalosporines

Les allergies aux céphalosporines avec signes de gravité sont rares (< 0,02%) [355]. Le risque est encore plus faible avec les céphalosporines de troisième génération. Les réactions cutanées à type de rash, exanthème et prurit sont évaluées entre 1 à 3 % [350]. À ce jour, il n'existe pas de tests cutanés validés pour les céphalosporines.

Sur un plan pratique, un patient qui a eu une réaction sévère ou précoce à type de rash urticarien, angio-œdème et/ou signes évocateurs d'anaphylaxie, ne doit pas prendre une nouvelle fois une céphalosporine. Le risque de réaction croisée entre les différentes générations de céphalosporine est inconnu [350]. La prescription de pénicilline chez un patient aux antécédents d'allergie sévère aux céphalosporines est possible si les tests cutanés à lecture immédiate pour la pénicilline sont négatifs, ce qui suppose de les avoir réalisés [350]. Pour les réactions dites tardives et bénignes, certains auteurs proposent la prescription d'une pénicilline ou d'une céphalosporine d'une autre génération [355]. Cependant, ces recommandations restent controversées.

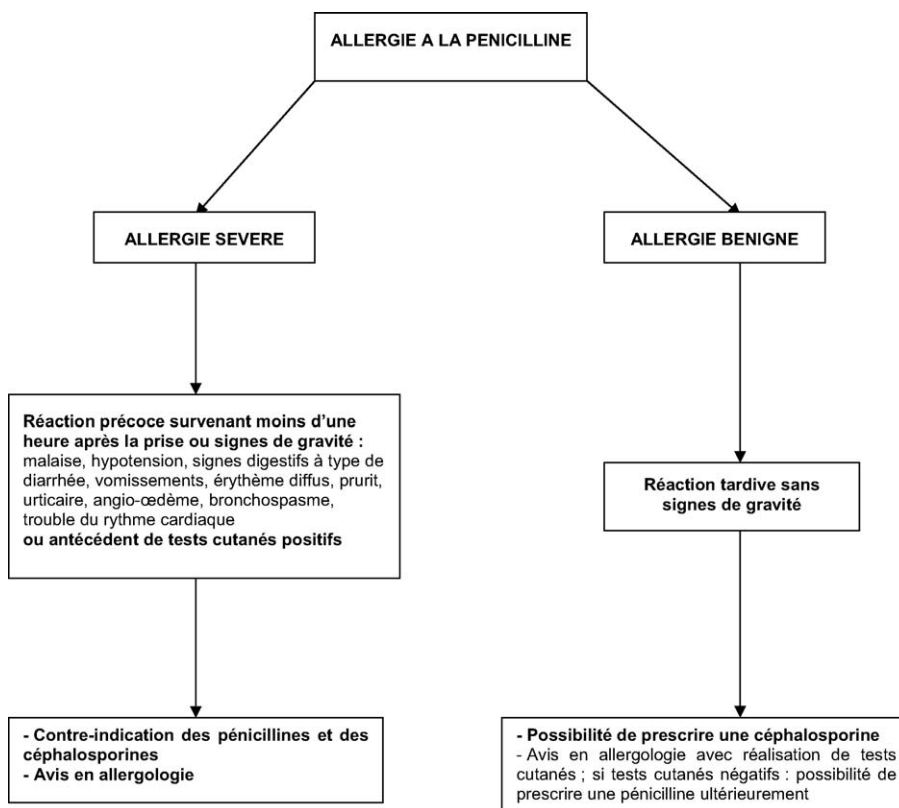


Fig. 1 : Allergie à la pénicilline.

Annexe 15 : Prise en charge de la fièvre chez l'enfant

La fièvre de l'enfant ne représente pas, par elle-même et sauf cas très particuliers, un danger. Après recherche de la cause, la prise en charge éventuelle d'une fièvre persistante, supérieure à 38,5 °C, dans un contexte aigu, conduit à un traitement à visée symptomatique qui repose sur les principes suivants :

- **conseiller à l'entourage :**

- d'éviter de couvrir l'enfant ;
- d'aérer la pièce ;
- de faire boire l'enfant le plus souvent possible.

Ces mesures simples contribuent à limiter l'ascension de la température, à augmenter l'efficacité du traitement médicamenteux et à maintenir une hydratation correcte de l'enfant. Les autres méthodes physiques, comme le bain à 2 °C en dessous de la température corporelle, ne sont utiles que si elles ne vont pas à l'encontre de l'objectif principal du traitement, qui est la lutte contre l'inconfort.

- **ne prescrire qu'un seul médicament antipyrétique**, aucune étude n'ayant démontré l'intérêt d'une alternance ou d'une association systématique ; seule, une fièvre mal tolérée, malgré un traitement bien conduit pendant au moins 24 heures, nécessite une réévaluation médicale, qui seule peut juger du bien-fondé de la substitution éventuelle du médicament, voire de l'adjonction d'un second antipyrétique. De plus, il est déconseillé d'associer l'aspirine à un AINS ou d'associer deux AINS.
- **choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications (cf. tableau), mises en garde et précautions d'emploi et en les respectant strictement :**
- **vérifier que l'enfant n'a pas déjà absorbé le même antipyrétique** sous une forme ou sous une autre ;
- **prescrire le médicament antipyrétique à dose efficace**, en respectant les schémas posologiques suivants :
 - pour le paracétamol : 60 mg/kg par jour en quatre ou six prises, sans dépasser 80 mg/kg par jour ;
 - pour l'ibuprofène : 20 à 30 mg/kg par jour en trois ou quatre prises, sans dépasser 30 mg/kg par jour ;
 - pour l'aspirine : 60 mg/kg par jour en quatre ou six prises.

Lors de la prescription, il est indispensable de bien expliquer ces recommandations à l'entourage, y compris aux personnes en charge de la garde de l'enfant.

	Paracétamol	AINS	Aspirine
Contre-indications	Hypersensibilité au paracétamol Insuffisance hépato-cellulaire	Hypersensibilité à l'AINS concerné Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique, déclenché par la prise d'AINS ou de substance d'activité proche (aspirine) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodéal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène)	Hypersensibilité à l'aspirine Antécédent d'éruption cutanée, d'asthme ou de choc anaphylactique déclenché, par la prise d'aspirine ou de substance d'activité proche (AINS) Insuffisance rénale sévère Ulcère gastro-duodéal en évolution Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Toute maladie ou risque hémorragique constitutionnel ou acquis Méthotrexate
Précautions particulières		A éviter en cas de varicelle Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante	A éviter en cas de viroses, en particulier, varicelle et épisodes d'allure grippale Une insuffisance rénale fonctionnelle peut survenir chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une situation d'hypovolémie (notamment par diarrhée, vomissements) ou une maladie rénale préexistante

Références

- [1] Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *Jama* 1998;279:308–13.
- [2] Cherian T, John TJ, Simoes E, Steinhoff MC, John M. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet* 1988;2:125–8.
- [3] Campbell H, Byass P, Lamont AC, Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, Greenwood BM. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infections in children. *Lancet* 1989;1:297–9.
- [4] Gadomski AM. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:115–20.
- [5] Mulholland EK, Simoes EA, Costales MO, McGrath EJ, Manalac EM, Gove S. Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:77–81.
- [6] Simoes EA, McGrath EJ. Recognition of pneumonia by primary health care workers in Swaziland with a simple clinical algorithm. *Lancet* 1992;340:1502–3.
- [7] Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EE. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *Cmaj* 1997;156:S703–11.
- [8] Zukin DD, Hoffman JR, Cleveland RH, Kushner DC, Herman TE. Correlation of pulmonary signs and symptoms with chest radiographs in the pediatric age group. *Ann Emerg Med* 1986;15:792–6.
- [9] Leventhal JM. Clinical predictors of pneumonia as a guide to ordering chest roentgenograms. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21:730–4.
- [10] Crain EF, Bulas D, Bijur PE, Goldman HS. Is a chest radiograph necessary in the evaluation of every febrile infant less than 8 weeks of age? *Pediatrics* 1991;88:821–4.
- [11] Harari M, Shann F, Spooner V, Meisner S, Carney M, de Campo J. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991;338:928–30.
- [12] Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:283–7.
- [13] Peter G. The child with pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:453–6.
- [14] Wang EEL, Long SS. Acute uncomplicated pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds., 33. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone 1997;250–7.
- [15] Bourrillon A, Aujard Y, Costa M, Gaudelus J. Bronchiolite aiguë du nourrisson, évaluation clinique et critères de gravité. Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 1999;227–35.
- [16] Schutze GE, Jacobs RF. Management of community-acquired bacterial pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:160–4.
- [17] Tsarouhas N, Shaw KN, Hodinka RL, Bell LM. Effectiveness of intramuscular penicillin versus oral amoxicillin in the early treatment of outpatient pediatric pneumonia. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:338–41.
- [18] Harris JA. Antimicrobial therapy of pneumonia in infants and children. *Semin Respir Infect* 1996;11:139–47.
- [19] Madico G, Gilman RH, Jabra A, Rojas L, Hernandez H, Fukuda J, Bern C, Steinhoff M. The role of pulse oximetry. Its use as an indicator of severe respiratory disease in Peruvian children living at sea level. Respiratory Group in Peru. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1259–63.
- [20] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Conférence de consensus, 21 septembre 2000. Paris: ANAES 2000.
- [21] Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987;111:194–200.
- [22] Kays MA, Pichichero ME. Outpatient management of pediatric pneumonias. *Semin Pediatr Infect Dis* 1990;1:340–8.
- [23] Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Ravilly S, Habib F, Lebon P, Kalifa G. Etiology and response to antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:388–91.
- [24] Baculard A. Infections bronchopulmonaires à *Mycoplasma pneumoniae* de l'enfant. *Rev Prat* 1996;46:2084–7.
- [25] Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471–7.
- [26] Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Sten M, Tarkiainen A, Ronnberg PR, Kleemola M, Makela PH, Leinonen M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986–91.
- [27] Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:10–4.
- [28] Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, Abramo T, Leinonen M, McCracken GH, Jr. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98–104.
- [29] Gendrel D, Raymond J, Moulin F, Iniguez JL, Truong M, Ravilly S, Chaussain M, Lebon P, Kalifa G. Pneumonies communautaires de l'enfant : importance des infections à *Mycoplasma pneumoniae* et efficacité des antibiotiques. *Presse Med* 1996;25:793–7.
- [30] Quinet B, Bourrillon A, De Blic J, Vu Thien H, De Courson F. Pneumopathies aiguës communautaires de l'enfant de moins de 5 ans : données épidémiologiques et efficacité de l'amoxicilline - acide clavulanique. XVIIe Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris; 4 et 5 décembre 1997.
- [31] Paisley JW, Lauer BA, McIntosh K, Glode MP, Schachter J, Rumack C. Pathogens associated with acute lower respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:14–9.
- [32] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH, Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701–7.
- [33] McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429–37.
- [34] Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293–8.
- [35] McCracken GH, Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:373–7.
- [36] Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Semin Respir Infect* 1999;14:227–36.
- [37] Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P, Blasi F, Bianchi C, Principi N. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345–52.
- [38] Moulin F, Palmer P. Viroses respiratoires de l'enfant. *Med Ther Pediatr* 1999;2:34–40.
- [39] Brouard J. Bronchiolites et pneumopathies virales du nourrisson. *Rev Prat* 1996;46:2071–6.
- [40] Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L, Principi N. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. Mowgli Study Group *Eur Respir J* 2001;17:241–5.
- [41] Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:295–300.
- [42] Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, Tarsia P, Allegra L, Principi N. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16:1142–6.

- [43] Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Duffy LB, McCracken GH, Hardy RD. Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004;42:3339–41.
- [44] Claesson BA, Trollfors B, Brodin I, Granstrom M, Henrichsen J, Jodal U, Juto P, Kallings I, Kanclerski K, Lagergard T, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:856–62.
- [45] Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, Capeding R, Rikalainen H, Huovinen P, Leinonen M. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:217–23.
- [46] Brunelle F. Approches radiologiques des pneumonies aiguës communautaires. *Arch Fr Ped* 1998;5:S26–S27.
- [47] Kalifa G. Données radiologiques. *Med Ther Pediatr* 1999;2:26–7.
- [48] Swischuk LE, Hayden CK, Jr. Viral vs. bacterial pulmonary infections in children (is roentgenographic differentiation possible?). *Pediatr Radiol* 1986;16:278–84.
- [49] Bettenay FA, de Campo JF, McCrossin DB. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol* 1988;18:453–4.
- [50] McCarthy PL, Kahn JS, Shapiro E, Klig J. Fever without apparent source on clinical examination, infectious diseases, and lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:101–16.
- [51] Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143–8.
- [52] Simpson W, Hacking PM, Court SD, Gardner PS. The radiological findings in respiratory syncytial virus infection in children. II. The correlation of radiological categories with clinical and virological findings. *Pediatr Radiol* 1974;2:155–60.
- [53] Kirchner SG, Horev G. Diagnostic imaging in children with acute chest and abdominal disorders. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:1363–82.
- [54] Wildin SR, Chonmaitee T, Swischuk LE. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am J Dis Child* 1988;142:43–6.
- [55] Gibson NA, Hollman AS, Paton JY. Value of radiological follow up of childhood pneumonia. *Bmj* 1993;307:1117.
- [56] Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Jalonen E, Saikku P, Leinonen M, Halonen P, Makela PH. Aetiology of community-acquired pneumonia in children treated in hospital. *Eur J Pediatr* 1993;152:24–30.
- [57] Toikka P, Virkki R, Mertsola J, Ashorn P, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infect Dis* 1999;29:568–72.
- [58] Teele DW, Pelton SI, Grant MJ, Herskowitz J, Rosen DJ, Allen CE, Wimmer RS, Klein JO. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. *J Pediatr* 1975;87:227–30.
- [59] Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, Jr., McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1207–14.
- [60] Antonow JA, Hansen K, McKinstry CA, Byington CL. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:231–6.
- [61] Baraff LJ, Oslund SA, Schriger DL, Stephen ML. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:257–64.
- [62] Tristram DA, Miller RW, McMillan JA, Weiner LB. Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens. *Am J Dis Child* 1988;142:834–6.
- [63] Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988;113:266–71.
- [64] Liebelt EL, Qi K, Harvey K. Diagnostic testing for serious bacterial infections in infants aged 90 days or younger with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:525–30.
- [65] Korppi M, Leinonen M, Koskela M, Makela PH, Launiala K. Bacterial coinfection in children hospitalized with respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:687–92.
- [66] Dutau G. Les infections respiratoires basses de l'enfant : de l'épidémiologie à la thérapeutique. *Méd Enfance* 1995;12:3–11.
- [67] Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:71–85.
- [68] Ieven M, Ursi D, Van Bever H, Quint W, Niesters HG, Goossens H. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by two polymerase chain reactions and role of *M. pneumoniae* in acute respiratory tract infections in pediatric patients. *J Infect Dis* 1996;173:1445–52.
- [69] Grimprel E. Place de *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* dans les infections respiratoires aiguës de l'enfant. *Impact Medecin - Infections respiratoires* 1999:28–33.
- [70] Jantos CA, Wienpahl B, Schiefer HG, Wagner F, Hegemann JH. Infection with *Chlamydia pneumoniae* in infants and children with acute lower respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:117–22.
- [71] Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001;32:715–26.
- [72] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187–95.
- [73] Calendrier vaccinal 2004 (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 19 mars 2004). *BEH* 2004;28–29:121–6.
- [74] Claesson BA, Leinonen M. *Moraxella catarrhalis*—an uncommon cause of community-acquired pneumonia in Swedish children. *Scand J Infect Dis* 1994;26:399–402.
- [75] Nohynek H, Eskola J, Laine E, Halonen P, Ruutu P, Saikku P, Kleemola M, Leinonen M. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991;145:618–22.
- [76] Schaad UB. Antibiotic therapy of childhood pneumonia. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:146–9.
- [77] Shann F. *Haemophilus influenzae* pneumonia: type b or non-type b? *Lancet* 1999;354:1488–90.
- [78] Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:334–44.
- [79] Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281–9.
- [80] Gomez Campdera J, A., Gonzalez Sanchez ML, Ramos Lopez S, Navarro Gomez ML, Ruiz P. *Mycoplasma pneumoniae* are cause of pneumonias in younger than 5 years. IVth International Congress on Macrolides Azalides Streptogramines. Barcelona 1998. abstract 6.26.
- [81] Dominguez A, Minguell S, Torres J, Serrano A, Vidal J, Salleras L. Community outbreak of acute respiratory infection by *Mycoplasma pneumoniae*. *Eur J Epidemiol* 1996;12:131–4.
- [82] Hammerschlag M. *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect Med* 1994;11:64–70.
- [83] Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:865–71.
- [84] Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:675–84.
- [85] Varon E, Gutmann L. Rapport d'activité 2003. *Epidémiologie* 2002. Centre National de Référence des Pneumocoques. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire 2003. Disponible sur www.invs.sante.fr.
- [86] Varon E, Gutmann L. Rapport d'activité 2004. *Epidémiologie* 2003. Centre National de Référence des Pneumocoques. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire 2004. Disponible sur www.invs.sante.fr.

- [87] 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.
- [88] Tan TQ, Mason EO, Jr., Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Arditi M, Givner LB, Yogeve R, Kim KS, Kaplan SL. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369–75.
- [89] Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885–90.
- [90] Carriere JP, Trinh A, Darchy L. Etude multicentrique, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance du céfixime versus l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des broncho-pneumopathies aiguës de l'enfant. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris; 3-4 décembre 1992.
- [91] Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. International Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:S19–S22.
- [92] Cohen R, Koskas M. Stratégies thérapeutiques chez les patients en ambulatoire. *Med Ther Pediatr* 1999;2:97–9.
- [93] Bourrillon A. Infections des voies respiratoires basses. In: Begue P, Astruc J, eds. Pathologie infectieuse de l'enfant. Paris: Masson; 1999;439–46.
- [94] Gendrel D. Stratégie antibiotique dans les infections respiratoires basses de l'enfant. *Rev Prat* 1996;46:2099–103.
- [95] Delaisi B. Broncho-pneumopathies communautaires de l'enfant : critères de choix d'une antibiothérapie. *Réalités Pédiatriques* 1995;3:17–23.
- [96] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [97] Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003;22:10–16.
- [98] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Kayhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Makela PH. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- [99] Bernatoniene J, Finn A. Advances in pneumococcal vaccines: advantages for infants and children. *Drugs* 2005;65:229–55.
- [100] Posfay-Barbe KM, Wald ER. Pneumococcal vaccines: do they prevent infection and how? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:177–84.
- [101] Dagan R. A two-year prospective, nationwide study to determine the epidemiology and impact of invasive childhood *Haemophilus influenzae* type b infection in Israel. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group *Clin Infect Dis* 1992;15:720–5.
- [102] Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, Weber M, Palmer A, Schneider G, Jobe K, Lahai G, Jaffar S, Secka O, Lin K, Ethevenaux C, Greenwood B. Randomised trial of *Haemophilus influenzae* type-b tetanus protein conjugate vaccine [corrected] for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997;349:1191–7.
- [103] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Mise au point. Saint-Denis: Afssaps; janvier 2005. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".
- [104] Trémolières F. En pratique: antibiothérapie des pneumopathies communautaires de l'adulte. *La Lettre de l'Infectiologue* 1998;13:220–8.
- [105] Mayaud C, Parrot A, Houacine S, Denis M, Akoun G. Epidémiologie des germes responsables des pneumopathies communautaires. *Rev Pneumol Clin* 1992;48:101–10.
- [106] Dunlay J, Reinhardt R. Clinical features and treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1984;18:719–22.
- [107] Lehtomaki K. Clinical diagnosis of pneumococcal, adenoviral, mycoplasma and mixed pneumonias in young men. *Eur Respir J* 1988;1:324–9.
- [108] MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511–4.
- [109] Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992;33:79–81.
- [110] Hope-Simpson RE, Miller DL. The definition of acute respiratory illnesses in general practice. *Postgrad Med J* 1973;49:763–70.
- [111] Howie JG. A new look at respiratory illness in general practice. A reclassification of respiratory illness based on antibiotic prescribing. *J R Coll Gen Pract* 1973;23:895–904.
- [112] Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590–5.
- [113] Taytard A, Tournon D, Lorigoux D, Masson F, Vernejoux JM, Tunon De Lara JM. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques devant les pneumopathies aiguës en pratique de ville. *Rev Mal Respir* 1994;11:385–91.
- [114] Verheij TJ, Hermans J, Kaptein AA, Wijkkel D, Mulder JD. Acute bronchitis: general practitioners' views regarding diagnosis and treatment. *Fam Pract* 1990;7:175–80.
- [115] Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618–24.
- [116] Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM, Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998;26:811–38.
- [117] 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.
- [118] Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough—a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215–25.
- [119] 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.
- [120] Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *Jama* 1997;278:1440–5.
- [121] Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988;1:873–5.
- [122] Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1:671–4.
- [123] 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 Respir J* 1996;9:1596–600.
- [124] Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11:586–99.
- [125] Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, Hough LJ, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453–9.
- [126] Melbye H, Bernald BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia—a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. *Scand J Infect Dis* 1992;24:647–55.
- [127] Melbye H, Straume B, Aasebo U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226–33.
- [128] Quatrième 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.
- [129] 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 Respir* 1996;13:175–82.
- [130] Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501–13.
- [131] Niederman MS, Bass JB, Jr., 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. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1418–26.
- [132] Management of community-acquired pneumonia in adults. Working groups of the South African Pulmonology Society and the Antibiotic Study Group of South Africa. *S Afr Med J* 1996;86:1152–63.
- [133] ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998;11:986–91.
- [134] Mouton Y, Bignolas G, Chidiac C, Decazes JM, Gehanno P. Recommandations sur la prise en charge de la pathologie infectieuse respiratoire. *Méd Mal Infect* 1995;25:1021–8.
- [135] Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. The British Thoracic Society. *Br J Hosp Med* 1993;49:346–50.
- [136] Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990;89:713–21.
- [137] 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.
- [138] Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J, Fernandez-Aguera A, Verdager R, Martinez J, Manresa F, Gudiol F. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005;142:165–72.
- [139] MacFarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? *Thorax* 2004;59:364–6.
- [140] 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;275:134–41.
- [141] Pesola GR, Charles A. Pneumococcal bacteremia with pneumonia. Mortality in acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1992;101:150–5.
- [142] 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.
- [143] Michetti G, Pugliese C, Bamberg M, Ori Belometti M, Villa R, Maggi L, Ranzanici S, Perani V, Farina C, Moiola F, et al. Community-acquired pneumonia: is there difference in etiology between hospitalized and out-patients? *Minerva Med* 1995;86:341–51.
- [144] 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.
- [145] Paganin F, Chanez P, Brousse C, Lillenthal 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.
- [146] Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. *J Infect* 1997;34:41–8.
- [147] Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682–7.
- [148] 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 course. *Am J Med* 1996;101:508–15.
- [149] Benhamou D, Bru JP, Chidiac C, Etienne J, Leophonte P, Marty N, Poirier R, Rouquet RM. Légionellose : définition, diagnostic et traitement. *Méd Mal Infect* 2005;35:1–5.
- [150] Allen MB, Prowse K. Bacteraemic *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Eur Respir J* 1988;1:929–31.
- [151] Farley MM, Stephens DS, Brachman PS, Jr., Harvey RC, Smith JD, Wenger JD. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. A prospective, population-based surveillance. CDC Meningitis Surveillance Group *Ann Intern Med* 1992;116:806–12.
- [152] Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989;44:1031–5.
- [153] Granados A, Podzaczek 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.
- [154] Helms CM, Viner JP, Sturm RH, Renner ED, Johnson W. Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann Intern Med* 1979;90:543–7.
- [155] Ponka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis* 1983;64:360–8.
- [156] Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987;81:133–9.
- [157] 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: Carbon C, Chastang C, Decazes JM, eds. Infections à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Paris: Springer Verlag 1993;159.
- [158] Mansel JK, Rosenow EC, 3rd, Smith TF, Martin JW, Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989;95:639–46.
- [159] Reed WW, Byrd GS, Gates RH, Jr., Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996;165:197–204.
- [160] Varon E, Gutmann L. Bases moléculaires de la résistance du pneumocoque aux bêta-lactamines. In: Chastang C, Carbon C, Decazes JM, eds. Pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactams. Paris: Springer-Verlag 1993;15–24.
- [161] Chidiac C, Floret E, Alfandari S, Yazdanpanah Y, Caillaux M, Bourez JM, Senneville E, Gérard 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.
- [162] Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D, Canueto-Quintero 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.
- [163] Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, 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.
- [164] 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.
- [165] 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. Toronto 1997; Abstract C44.
- [166] Jehl F, Bedos JP, Poirier R, Léophonte P, Sirot J, Chardon H. Enquête nationale sur les pneumonies communautaires à pneumocoques chez les malades adultes hospitalisés. *Méd Mal Infect* 2002;32:267–83.

- [167] Varon E, Gutmann L. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. *Méd Hyg* 2004;62:623–6.
- [168] Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echaguen A, Gareen IF, Reiss PT, Medeiros AA. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556–64.
- [169] Varon E, Drugeon H, Grondin S, Gutmann L. *In vitro* activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2003: third year of survey. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris 2004;Abstract 382/81.
- [170] Jones ME, Sahn DF, Martin N, Scheuring S, Heisig P, Thornsberry C, Kohrer K, Schmitz FJ. Prevalence of gyrA, gyrB, parC, and parE mutations in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to different fluoroquinolones and originating from Worldwide Surveillance Studies during the 1997-1998 respiratory season. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:462–6.
- [171] Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in parC and gyrA. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2760–4.
- [172] Varon E. Résistance aux antibiotiques : le modèle bêta-lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? *Méd Mal Infect* 2002;32S1:45–9.
- [173] Varon E, Janoir C, Kitzis MD, Gutmann L. ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:302–6.
- [174] Houssaye S, Gutmann L, Varon E. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2712–5.
- [175] Ho PL, Tse WS, Tsang KW, Kwok TK, Ng TK, Cheng VC, Chan RM. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701–7.
- [176] Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JC, Kibsey P, Fleming C, Low DE. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747–50.
- [177] Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2005. Paris: Société Française de Microbiologie; janvier 2005. Disponible sur <http://www.sfm.asso.fr/>.
- [178] Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2606–14.
- [179] Garcia-Rodriguez JA, Gomez-Garcia AC. The microbiology of moxifloxacin. *Drugs Today* 2000;36:215–27.
- [180] Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mocalis JT, Weber GF, Petrillo MK, Houck PM, Fine JM. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *Jama* 1997;278:2080–4.
- [181] Garau J. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Clinical failures: the tip of the iceberg? *Respiratory medicine* 2001;95:S5–S11.
- [182] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Mise au point sur la légionellose. Saint-Denis: Afssaps; février 2002. Disponible sur www.afssaps.sante.fr, dans " Sécurité sanitaire et vigilances ".
- [183] Poirier R, Chardon H, Beraud A, Debievre D, Petitprez P, Montestruc F, Lilienthal F, Janus C. Efficacité et tolérance de la pristinamycine vs l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires de l'adulte hospitalisé. *Rev Pneumol Clin* 1997;53:325–31.
- [184] Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002;30:378–86.
- [185] Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:515–23.
- [186] Dubreuil L, Elkharrat D, Bru JP. Prise en charge des infections respiratoires basses communautaires aux urgences : place du Ketek (telithromycine). *Méd Mal Infect* 2004;34:51–6.
- [187] Fogarty CM, Kohno S, Buchanan P, Aubier M, Baz M. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: Clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;51:947–55.
- [188] Odenholt I, Lowdin E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin *in vitro* against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:23–9.
- [189] Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs* 2005;65:949–91.
- [190] Jay SJ, Johanson WG, Jr., Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975;293:798–801.
- [191] Petitprez P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001;119:185–95.
- [192] Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95:553–64.
- [193] Hoeffken G, Talan D, Larsen LS, Peloquin S, Choudhri SH, Haverstock D, Jackson P, Church D. Efficacy and safety of sequential moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia associated with atypical pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:772–5.
- [194] Hoeffken G, Talan D, Larsen LS, Peloquin S, Choudhri SH, Haverstock D, Jackson P, Church D. Efficacy and safety of sequential moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia associated with atypical pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:772–5.
- [195] Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233–9.
- [196] Ho PL, Yung RW, Tsang DN, Que TL, Ho M, Seto WH, Ng TK, Yam WC, Ng WW. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659–65.
- [197] Tillotson G, Zhao X, Drlica K. Fluoroquinolones as pneumococcal therapy: closing the barn door before the horse escapes. *Lancet Infect Dis* 2001;1:145–6.
- [198] Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, Wiesinger BA, Xiang JX, Zadeikis N, Kahn JB. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752–60.
- [199] Stralin K, Sjoberg L, Holmberg H. Short-course beta-lactam treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:766–7.
- [200] Mandell LA, File TM, Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;37:761–3.
- [201] 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.
- [202] Jarlier V. Bronchites et bactéries. In: Groupe ECRIR, ed. L'infection bronchique en question. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1997;36–41.
- [203] MacKay DN. Treatment of acute bronchitis in adults without underlying lung disease. *J Gen Intern Med* 1996;11:557–62.

- [204] Verheij TJ, Hermans J, Mulder JD. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Br J Gen Pract* 1994;44:400–4.
- [205] Le Fur P, Sermet C. Broncho-pneumopathies aiguës et antibiothérapie en 1992. Aspects socio-économiques. *Bull CREDES* 1995;1062:1–35.
- [206] Piccoli. La bronchite en question : témoignage d'un médecin généraliste. In: Groupe ECRIR, ed. *L'infection bronchique en question*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1997.
- [207] Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *Jama* 1997;278:901–4.
- [208] Gwaltney JM. Acute bronchitis. In: Mandell JR, Douglas RG, Bennet JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone 1995;606–8.
- [209] Verheij TJ, Kaptein AA, Mulder JD. Acute bronchitis: aetiology, symptoms and treatment. *Fam Pract* 1989;6:66–9.
- [210] Marquette CH. Apport des techniques microbiologiques. In: Groupe ECRIR, ed. *L'infection bronchique en question*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1997;86–8.
- [211] Léophonte P, Mouton Y. Bronchites, insatisfactions actuelles. In: Groupe ECRIR, ed. *L'infection bronchique en question*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1997;2–4.
- [212] Kronenberg RS, Griffith DE. Bronchitis and acute febrile tracheo-bronchitis. In: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J, eds. *Respiratory Infections. A scientific basis for management*. Philadelphia: Saunders 1994;91–101.
- [213] Léophonte P, Didier A, Carré P. Infections respiratoires non tuberculeuses. In: Aubier M, Fournier M, Pariente R, eds., 37. *Pneumologie*. Paris: Médecine-sciences Flammarion 1996;313–48.
- [214] Franks P, Gleiner JA. The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole. *J Fam Pract* 1984;19:185–90.
- [215] Stott NC, West RR. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *Br Med J* 1976;2:556–9.
- [216] Williamson HA, Jr. A randomized, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1984;19:481–6.
- [217] Direction Générale de la Santé. Rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France - section maladies transmissibles - relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Paris: Ministère des solidarités, de la santé et de la famille; 1er février 2005. Disponible sur www.sante.gouv.fr.
- [218] Brickfield FX, Carter WH, Johnson RE. Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice. *J Fam Pract* 1986;23:119–22.
- [219] Howie JG, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet* 1970;2:1099–102.
- [220] King DE, Williams WC, Bishop L, Shechter A. Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1996;42:601–5.
- [221] Scherl ER, Riegler SL, Cooper JK. Doxycycline in acute bronchitis: a randomized double-blind trial. *J Ky Med Assoc* 1987;85:539–41.
- [222] Léophonte P, Murriss-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;4:436–41.
- [223] Hueston WJ. A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1991;33:476–80.
- [224] Hueston WJ. Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis. *J Fam Pract* 1994;39:437–40.
- [225] Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *Bmj* 1998;316:906–10.
- [226] Smucny JJ, Becker LA, Glazier RH, McIsaac W. Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis? A meta-analysis. *J Fam Pract* 1998;47:453–60.
- [227] Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107:62–7.
- [228] Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Brami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002;20:806–12.
- [229] Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241–3.
- [230] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
- [231] Actualisation des recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française pour la prise en charge de la BPCO : points essentiels. *Rev Mal Respir* 2003;20:294–9.
- [232] Chauvin P, Petitpretz P, Brai A, Fournier M, Flahault A, Neukirch F, Valleron AJ. Prise en charge des épisodes infectieux bronchiques en médecine générale. *Rev Mal Respir* 1996;13:397–404.
- [233] Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254–8.
- [234] Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH, van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995;50:758–63.
- [235] Smith JA, Redman P, Woodhead MA. Antibiotic use in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:835–8.
- [236] Trevisani L, Sartori S, Putinati S, Stabellini G, Abbasciano V. Antibiotics in acute bronchitis and exacerbations of chronic bronchitis: what is general practitioners' habit? *Chest* 1997;111:1788–9.
- [237] Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, Campbell JC, Angelillo VA. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 Suppl A:107–13.
- [238] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
- [239] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–53.
- [240] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225–44.
- [241] Belleguic C, Iéna H, Renaud JC, Desrues B, Delaval P. Bronchiectasies, 6-031-A-10. *Encycl Méd Chir (Pneumologie)*. Paris: Elsevier 2000;6p.
- [242] Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775–9.
- [243] Similowski T, Muir JF, Derenne JP. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Montrouge: John Libbey Eurotext 2000.
- [244] Teculescu D. Définitions claires des bronchopneumopathies chroniques : un impératif pour la pratique pneumologique, l'enseignement et la recherche. *Rev Pneumol Clin* 1990;46:194–9.
- [245] Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995;88:61–8.
- [246] Mayaud C, Trémolières F, et le groupe de Travail de la SPILF. Recommandations pour la prise en charge anti-infectieuse des exacerbations de bronchite chronique. *Méd Mal Infect* 1996;26:344–7.
- [247] Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998;113:199S–204S.
- [248] Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Chest* 1998;113:249S–255S.
- [249] Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A Virologic Study of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 1964;270:123–7.

- [250] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
- [251] Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112–9.
- [252] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638–45.
- [253] Agence du Médicament. Recommandation. *Méd Mal Infect* 1999;29:209–11.
- [254] White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:73–80.
- [255] Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriological etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542–8.
- [256] Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1316–20.
- [257] Philit F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M, Brune J, Cordier JF. Agents infectieux associés aux décompensations des bronchopathies chroniques obstructives et aux attaques d'asthme. *Rev Mal Respir* 1992;9:191–6.
- [258] Fisher M, Akhtar AJ, Calder MA, Moffat MA, Stewart SM, Zealley H, Crofton JW. Pilot study of factors associated with exacerbations in chronic bronchitis. *Br Med J* 1969;4:187–92.
- [259] Eadie MB, Stott EJ, Grist NR. Virological studies in chronic bronchitis. *Br Med J* 1966;2:671–3.
- [260] Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1067–83.
- [261] McHardy VU, Inglis JM, Calder MA, Crofton JW, Gregg I, Ryland DA, Taylor P, Chadwick M, Coombs D, Riddell RW. A study of infective and other factors in exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1980;74:228–38.
- [262] Fagnan LJ. Acute sinusitis: a cost-effective approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 1998;58:1795–802, 1805–6.
- [263] Anzueto A, Niederman MS, Tillotson GS. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Bronchitis Study Group Clin Ther* 1998;20:885–900.
- [264] Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465–74.
- [265] Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD, Jr. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:225–32.
- [266] Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978;137:377–83.
- [267] McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:19–24.
- [268] Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959–67.
- [269] Fusco L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, Gliozzi F, Ciappi G. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272–7.
- [270] Soyka LF, Robinson DS, Lachant N, Monaco J. The misuse of antibiotics for treatment of upper respiratory tract infections in children. *Pediatrics* 1975;55:552–6.
- [271] Leophonte P, Chidiac C, Drugeon HB, Strabach S, Cabrillac-Rives S, Chone C, Dellatolas F, Safran C. Traitement des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) par la pristina-mycine. *Rev Mal Respir* 2004;21:261–71.
- [272] Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:336–63.
- [273] Sethi S, Wrona C, Grant BJ, Murphy TF. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:448–53.
- [274] Paterson IC, Petrie GR, Crompton GK, Robertson JR. Chronic bronchitis: is bacteriological examination of sputum necessary? *Br Med J* 1978;2:537–8.
- [275] Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, Gibert C. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004–8.
- [276] Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465–71.
- [277] Musher DM, Kubitschek KR, Crennan J, Baughn RE. Pneumonia and acute febrile tracheobronchitis due to *haemophilus influenzae*. *Ann Intern Med* 1983;99:444–50.
- [278] Medici TC, Chodosh S. The reticuloendothelial system in chronic bronchitis. I. Quantitative sputum cell populations during stable, acute bacterial infection, and recovery phases. *Am Rev Respir Dis* 1972;105:792–804.
- [279] Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Sadow T. Quantitative sputum gram stains in chronic bronchial disease. *Lung* 1979;156:265–70.
- [280] Isada CM. Pro: antibiotics for chronic bronchitis with exacerbations. *Semin Respir Infect* 1993;8:243–53.
- [281] Clancy R, Cripps A, Murree-Allen K, Yeung S, Engel M. Oral immunisation with killed *Haemophilus influenzae* for protection against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985;2:1395–7.
- [282] Clancy RL, Cripps AW. Specific protection against acute bronchitis associated with nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1992;165 Suppl 1:S194–S195.
- [283] Lehmann D, Coakley KJ, Coakley CA, Spooner V, Montgomery JM, Michael A, Riley ID, Smith T, Clancy RL, Cripps AW. Reduction in the incidence of acute bronchitis by an oral *Haemophilus influenzae* vaccine in patients with chronic bronchitis in the highlands of Papua New Guinea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:324–30.
- [284] Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759–64.
- [285] Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R, Chiodo F, Fasoli A, Allegra L. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993;6:19–22.
- [286] Beaty CD, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, Reto CS, Martin TR. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1408–10.
- [287] Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Ohana B, Boldur I. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:698–704.
- [288] Westerberg SC, Smith CB, Renzetti AD. *Mycoplasma* infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis* 1973;127:491–7.

- [289] Freymuth F, Petitjean J, Eugène G, Vabret A. Infection bronchique et virus. In: Groupe ECRIR, ed. L'infection bronchique en question. Paris: Médecine-Sciences Flammarion 1997;29–33.
- [290] Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58:37–42.
- [291] Smith CB, Golden C, Klauber MR, Kanner R, Renzetti A. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976;134:552–61.
- [292] Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: state of the art. *Am J Med* 1991;91:87S–92S.
- [293] Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Thoracic Society Workshop Group Cmaj 1992;147:420–8.
- [294] Stockley RA, Burnett D. Serum derived protease inhibitors and leucocyte elastase in sputum and the effect of infection. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16 Suppl:261–72.
- [295] Nicotra MB, Kronenberg RS. Antibiotic use in exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 1993;8:254–8.
- [296] Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JS, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1968;2:735–8.
- [297] Pines A, Raafat H, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972;66:107–15.
- [298] Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1957;3:1272–5.
- [299] Berry DG, Fry J, Hindley CP, Hodson JM, Horder EJ, Horder JP, Marien EA, Rea JN, Ryle A, Curwen MP, Tomlinson AJ. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960;1:137–9.
- [300] Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1962;56:153–62.
- [301] Elmes PC, King TK, Langlands JH, Mackay JA, Wallace WF, Wade OL, Wilson TS. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1965;5467:904–8.
- [302] Petersen ES, Esmann V, Honcke P, Munkner C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967;182:293–305.
- [303] Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982;97:18–21.
- [304] Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:7–11.
- [305] Manresa F, Blavia R, Martin R, Linares J, Rodriguez B, Verdager R. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987; 2:394–5.
- [306] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *Jama* 1995;273:957–60.
- [307] Noura S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358:2020–5.
- [308] Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereza H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59:387–95.
- [309] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J Suppl* 2002;36:S9–S19.
- [310] Dabernat H. Rapport d'activité 2004 du Centre National de Référence des *Haemophilus influenzae*. Toulouse 2005.
- [311] Dabernat H, Seguy M, Faucon G, Delmas C. Épidémiologie et évaluation de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *Haemophilus influenzae* isolées en 2001 en France. *Med Mal Infect* 2004;34:97–101.
- [312] Sethi S, Anzueto A, Farrell DJ. Antibiotic activity of telithromycin and comparators against bacterial pathogens isolated from 3,043 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:5.
- [313] Biedebach DJ, Jones RN, Pfaller MA. Activity of BMS284756 against 2,681 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: Report from The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) in Europe, Canada and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:245–50.
- [314] Biermann C, Loken A, Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 Suppl B:155–8.
- [315] Punakivi L, Keistinen T, Backman R, Lehtipuu AL, Saarelainen P, Vilkkä V, Veneskoski T, Ammala K, Aro A. Oral ofloxacin once daily and doxycycline in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;68:41–5.
- [316] Periti P, Novelli A, Schildwachter G, Schmidt-Gayk H, Ryo Y, Zuck P. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with co-amoxiclav in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 Suppl E:63–9.
- [317] Mertens JC, van Barneveld PW, Asin HR, Ligtoet E, Visser MR, Branger T, Hoepelman AI. Double-blind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1456–9.
- [318] Gaillat J. A multicentre study comparing the safety and efficacy of dirithromycin with erythromycin in the treatment of bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl C:139–51.
- [319] Phillips H, Van Hook CJ, Butler T, Todd WM. A comparison of cefpodoxime proxetil and cefaclor in the treatment of acute exacerbation of COPD in adults. *Chest* 1993;104:1387–92.
- [320] Hoepelman IM, Mollers MJ, van Schie MH, Greeffhorst AP, Schlosser NJ, Sinnighe Damste EJ, van de Moosdijk CN, Dalinghaus WH, Eland ME, Mol SJ, Rozenberg-Arska M. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *Int J Antimicrob Agents* 1997;9:141–6.
- [321] Aubier MA. Comparison of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1997;43:297–302.
- [322] Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, Breisch S. Efficacy and safety of a 10-day course of 400 or 600 milligrams of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: comparison with a 10-day course of 500 milligrams of ciprofloxacin twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42: 114–20.
- [323] Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman HW, Jr., Anzueto A, Shan M, Moesker H, Stack T, Kowalsky S. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group *Clin Infect Dis* 1998;27:730–8.
- [324] Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, Aneiro L, Kowalsky S. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group *Clin Infect Dis* 1998;27:722–9.
- [325] Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;40 Suppl A:63–72.
- [326] McAdoo MA, Rice K, Gordon GR, Sahn SA. Comparison of ceftibuten once daily and amoxicillin-clavulanate three times daily in the

- treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1998;20:88–100.
- [327] DeAbate CA, Myers D, Henry D, Upchurch J, Lecara G, Giguere G, Collins JJ. Efficacy and tolerability of once-daily grepafloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Drug Invest* 1999;17:21–31.
- [328] Lorenz J. Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chemotherapy* 1998; 44 Suppl 1:15–8.
- [329] Gaillat J, Courtois X. Analyse critique des études cliniques sur les exacerbations aiguës de bronchite chronique (EABC). *Antibiotiques* 2000;2:251–20.
- [330] Zervos MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Int Med Res* 2003;31:157–69.
- [331] Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, Bienfait-Beuzon C. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002;96:862–71.
- [332] DeAbate CA, Russell M, McElvaine P, Faris H, Upchurch J, Fowler CL, et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation or chronic bronchitis. *Respir Care* 1997;42:206–13.
- [333] Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:529–39.
- [334] Burley CJ, Masterton RG, Vaughan J. A double-blind comparison of oral levofloxacin 500 mg once-daily for 5 days with oral levofloxacin with 500 mg once-daily for 7 days in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:276.
- [335] Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, Aneiro L, Church D. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group *Respir Med* 2000;94:18–27.
- [336] Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, Sagnier PP. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953–64.
- [337] Kreis SR, Herrera N, Golzar N, Fuller HD, Heyd A, and the Therapeutic Circles Bronchitis Study Group. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Clin Outcomes Management* 2000;7:33–7.
- [338] DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, Church D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000;94:1029–37.
- [339] Bennett JB, Crook SJ, Shaw EJ, Davies RJ. A randomized double blind controlled trial comparing two amoxicillin regimens in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:225–32.
- [340] DeAbate CA, Bettis R, Munk ZM, Fleming H, Munn NJ, Riffer E, Bagby B, Giguere G, Collins JJ. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with grepafloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Ther* 1999;21:172–88.
- [341] Perronne C, Drugeon H, Zuck P, Filipecki J, Vincent-Lacaze N, Goldfarb G, Léophonte P. Efficacité et tolérance de la clarithromycine forme à libération modifiée en traitement court de 5 jours dans les exacerbations aiguës de bronchite chronique, comparativement à la télichromycine. *Méd Mal Infect* 2005;35:sous presse.
- [342] Bussi S, Murciano D, Botto MJ, Pariente R. [Assessment of chemoprophylaxis with intermittent tetracycline in chronic bronchitis. A functional follow-up for 3 years (author's transl)]. *Rev Fr Mal Respir* 1980;8:351–6.
- [343] Hueston WJ, Eberlein C, Johnson D, Mainous AG, 3rd. Criteria used by clinicians to differentiate sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *J Fam Pract* 1998;46:487–92.
- [344] Taytard A, Vernejoux JM, Villanueva P, Tunon De Lara JM. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques devant les surinfections de bronchite chronique en pratique de ville. *Rev Mal Respir* 1995;12:371–6.
- [345] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama* 2001;285:2498–505.
- [346] Vervloet D, Birnbaum J, Pradal M. Allergie médicamenteuse. In: Vervloet D, Magnan A, eds. *Traité d'Allergologie*. Paris: Flammarion Médecines-Sciences 2003.
- [347] Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140:1001–6.
- [348] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60.
- [349] Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:9–14.
- [350] Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804–9.
- [351] Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22.
- [352] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Juarez C, Blanca M. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–6.
- [353] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [354] Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048–57.
- [355] Robinson JL, Hameed T, Carr S. Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 2002;35:26–31.