

1 Infections respiratoires basses communautaires

É. Catherinot, C. Bron, É. Rivaud, L.-J. Couderc – Service de pneumologie
Hôpital Foch - Suresnes

Les éléments pour comprendre

1. Définition d'une infection respiratoire basse (IRB)

Dans la littérature anglo-saxonne, bronchite aiguë et pneumonie communautaire sont souvent regroupées sous le terme d'IRB communautaire (1), définie 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) ;
- d'au moins un signe général suggérant une infection (fièvre, sueurs, céphalées, myalgies, arthralgies, mal de gorge ou rhume).

Néanmoins, pour les experts français, la bronchite aiguë et la pneumonie communautaire se différencient tellement sur le plan de la physiopathologie, du pronostic et du traitement, que ces 2 entités doivent rester clairement individualisées, quitte à ce que le clinicien ait recours à la radiographie pulmonaire en cas de doute diagnostique.

Nous traiterons dans ce chapitre des IRB communautaires, c'est-à-dire survenant chez un malade ambulatoire ou hospitalisé depuis moins de 48 h. Nous traiterons les bronchites aiguës et les pneumonies. Les pneumonies à germes opportunistes survenant chez le patient immunodéprimé ne seront pas abordées.

2. Étiologie et physiopathologie de la bronchite aiguë

La bronchite aiguë est définie comme une inflammation aiguë des bronches et des bronchioles survenant chez un sujet indemne de bronchite chronique (2).

• Étiologie

Les virus respiratoires sont à l'origine de 50 à 90 % des bronchites aiguës microbiologiquement documentées dans toutes les enquêtes, quelles que soient les méthodes diagnostiques utilisées [culture, sérologies, réaction de polymérisation en chaîne (PCR)], (3-5) (6-8) [niveau de preuve 2]. Les coronavirus, les rhinovirus et les adénovirus sont plutôt à l'origine d'une infection des voies aériennes supérieures associée à une bronchite. Les virus influenza A, influenza B, para-influenza et le virus respiratoire syncytial (VRS) sont plutôt à l'origine d'une bronchite prédominante (9) [niveau de preuve 3].

Les bactéries atypiques ou à développement intracellulaire [*Mycoplasma pneumoniae* [MP], *Chlamydia pneumoniae* (CP), *Bordetella pertussis*] sont en cause dans moins de 10 % des cas (10, 11) [niveau de preuve 3]. Les bronchites, qu'elles soient d'origine virale ou

liées à des bactéries atypiques, surviennent avec des variations saisonnières ou épidémiques qui peuvent d'ailleurs se recouper (8, 12) [niveau de preuve 1]. Les surinfections de bronchite virale par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* sont souvent évoquées, mais elles n'ont jamais été démontrées chez le sujet sain [niveau de preuve 3].

- Physiopathologie

L'inoculation de l'épithélium trachéobronchique par le germe entraîne un largage de cytokines et une activation des cellules inflammatoires, source de signes généraux comme la fièvre, les myalgies, l'asthénie sur 1 à 5 jours (9) [niveau de preuve 3]. La mise à nu des récepteurs « irritants » bronchiques et l'hyperréactivité bronchique sont sources de toux et de *wheezing* pendant 1 à 3 semaines. Le VEMS est souvent et transitoirement abaissé, d'où l'absence d'intérêt à pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) en phase symptomatique (4, 13-16) [niveau de preuve 2]. La réparation bronchique peut être longue avec la possibilité d'une toux prolongée au-delà de 3 semaines, surtout s'il existe une pathologie prédisposante (asthme) ou si certaines bactéries comme MP et *Bordetella pertussis* sont en cause. Il n'est pas démontré qu'une infection bronchique prédispose ou conduise à la survenue d'un asthme chronique (9) [niveau de preuve 3].

3. Étiologies et physiopathologie de la pneumonie

La pneumonie est définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution aiguë. Comme toute infection, la pneumonie résulte de la rencontre entre un germe caractérisé par son inoculum, sa virulence, ses résistances naturelles ou acquises aux antibiotiques usuels et un hôte dont les défenses locales ont été en partie débordées (17).

- Étiologies

De nombreuses études ont été réalisées de par le monde pour tenter de préciser l'épidémiologie des germes responsables des pneumonies aiguës communautaires (PAC). Ces études diffèrent de par les investigations diagnostiques mises en œuvre, les comorbidités des malades ainsi que la sévérité des pneumonies (17-34). Une étiologie est identifiée dans un tiers à la moitié des cas.

Dans plus de 60 à 80 % de ces études, pour certaines anciennes, les PAC sont d'origine bactérienne. Dans toutes les études, *Streptococcus pneumoniae* arrive en tête des bactéries identifiées [niveau de preuve 1]. Chez les patients sans comorbidités et sans signes de gravité, les études fondées sur des sérologies et/ou des PCR montrent avec une fréquence non nulle *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* (17, 24, 25) [niveau de preuve 3].

Dans les études réalisées chez les malades sans comorbidités hospitalisés pour pneumonie, les bactéries retrouvées sont *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et, à un moindre degré, *Chlamydia species* ou *Mycoplasma pneumoniae*. Certaines bactéries peuvent être associées à des contextes particuliers : les bactéries anaérobies pour les patients présentant des troubles de la déglutition ou un mauvais état dentaire, *Haemophilus influenzae* chez les patients atteints de BPCO, *Klebsiella pneumoniae* chez les patients éthyliques (18) [niveau de preuve 3]. Les infections plurimicrobiennes sont également non rares, retrouvées dans 5 à 10 % des PAC avec identification microbiologique (30-32) [niveau de preuve 2]. Lors des pneumonies communautaires les plus graves conduisant les malades en réani-

mation, les études épidémiologiques fondées sur des prélèvements fiables ont montré qu'à côté de *S. pneumoniae* et de *L. pneumophila*, *Staphylococcus aureus* et les bacilles à gram négatif étaient également fréquemment retrouvés (18, 19, 28, 29) [niveau de preuve 2].

Mais surtout les études anciennes sous-estiment probablement la part des virus dans les pneumonies communautaires. Dans une étude prospective chez 885 malades hospitalisés pour PAC ayant eu une recherche des virus respiratoires systématique, influenza et rhinovirus étaient parmi les 5 pathogènes les plus fréquemment identifiés, respectivement chez 7,7 et 5,2 % des patients (31) [niveau de preuve 2]. Le CDC a présenté en communication orale au dernier congrès de l'*American Thoracic Society* les résultats de l'étude EPIC. Chez 1 481 adultes hospitalisés pour PAC explorés de janvier 2010 à juin 2011 par examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), hémoculture, antigénuries et écouvillon nasopharyngé pour PCR des virus respiratoires, une étiologie virale était retrouvée chez 27 %, bactérienne chez 11 % et mixte chez 3 %. Les virus les plus fréquemment identifiés étaient rhinovirus (8,8 %), influenza (5,1%), métapneumovirus (4,4%), VRS (3 %) et para-influenza (2,9 %) [niveau de preuve 2].

- Physiopathologie et facteurs de risque

Les défenses locales des voies aériennes ont 2 composantes : une composante mécanique qui permet d'éviter les fausses routes et d'expulser les particules inhalées (nasopharynx, escalator mucociliaire) et une composante cellulaire, aspécifique (macrophages alvéolaires, polynucléaires neutrophiles) ou spécifique (immunité humorale ou cellulaire). Bien que la moitié des adultes sains inhalent de faibles quantités de sécrétions oropharyngées au cours de la nuit [35], la faible quantité de bactéries pathogènes dans les sécrétions pharyngées normales et les mécanismes de défense locaux (toux, clairance mucociliaire, système immunitaire) éliminent les bactéries avant qu'une infection ne puisse se développer.

Les principaux facteurs de risque de pneumonie sont :

- l'existence de fausses routes (du fait de troubles de la conscience ou de la déglutition). Ainsi, chez les patients qui ont eu un accident vasculaire cérébral et sont soumis à une évaluation de la déglutition, il existe une forte corrélation entre le volume des inhalations et le développement d'une pneumonie (36) [niveau de preuve 3] ;
- une diminution des défenses locales (tabagisme, BPCO, insuffisance cardiaque) (18, 37) [niveau de preuve 2] ;
- une diminution des défenses générales (dénutrition, diabète non équilibré, splénectomie, insuffisance rénale chronique, cirrhose, déficit immunitaire primitif ou secondaire altérant la réponse humorale ou la fonction des polynucléaires neutrophiles) (38) [niveau de preuve 2].

Les sujets âgés sont également particulièrement à risque de pneumonie (39) [niveau de preuve 2]. Une étude finlandaise a montré que chaque année supplémentaire après 65 ans augmentait le risque de contracter une pneumonie d'un facteur de 1,07 (39) [niveau de preuve 2]. En effet, les malades âgés cumulent plusieurs facteurs de risque. Le système immunitaire subit une sénescence. Il a été démontré dans les modèles animaux et avec l'étude des réponses vaccinales que l'immunité humorale, qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire contre les infections respiratoires, décline avec l'âge (40, 41). Les troubles de déglutition sont fréquents (maladie neurologique dégénérative,

séquelles d'accident vasculaire cérébral...). Kikuchi et coll. ont étudié le rôle des inhalations nocturnes chez 14 patients âgés avec pneumonie et 10 contrôles « matchés » sur l'âge. En utilisant une pastille radioactive sur les dents, ils ont démontré par scintigraphie que 71 % des patients ayant une pneumonie inhalaient vs 10 % des contrôles (42) [niveau de preuve 3]. Il existe également une modification de la colonisation oropharyngée chez les patients âgés (43). L'hyposalivation induite par les médicaments (antidépresseurs, antiparkinsoniens, diurétiques, antihypertenseurs, antihistaminiques par exemple) et la pathologie parodontale favorisent la colonisation par des bactéries pathogènes. Ainsi, la colonisation par les entérobactéries et par *S. aureus* est retrouvée chez 22 à 37 % et 12 % des patients institutionnalisés respectivement (44) et le risque de pneumonie par inhalation est plus faible chez les patients édentés (45). Enfin, les comorbidités augmentant le risque de pneumonie par diminution des défenses locales ou générales sont également plus fréquentes avec l'âge.

Ampleur du problème

1. Les IRB sont très fréquentes

L'incidence annuelle des IRB est très élevée dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement. Elle varie selon les pays, les années et les modes d'estimation [niveau de preuve 2]. Les pneumonies représentent de 5 à 10 % de toutes les IRB. En 1992, une étude du CREDES dénombrait 10 millions de patients atteints d'IRB en France, quel que soit le stade de gravité, et 800 000 pneumonies (8 %) (46) [niveau de preuve 2]. Aux États-Unis, l'incidence a été évaluée à 18/1 000 habitants pour les pneumonies, avec une incidence des « rhumes » de 236/1000 et des « gripes » de 360/1 000 (données des « *Centers for Disease Control and Prevention* »).

Les IRB génèrent un gros volume de consultation et de prescriptions d'antibiotiques

En France, les IRB sont à l'origine de plus de 12 millions de consultations par an, ce qui représente 4 à 5 % des consultations de médecine générale (46-48) [niveau de preuve 3]. La grippe représente entre 2 et 4 millions de ces consultations (49).

Une enquête européenne réalisée auprès de médecins généralistes a montré que, aussi bien en France qu'au Royaume-Uni, ceux-ci prescrivait un antibiotique dans environ 90 % des bronchites aiguës et 80 % des infections respiratoires présumées virales (50) [niveau de preuve 2]. Ces pourcentages s'abaissaient respectivement à 69 et 59 % en Allemagne (50) [niveau de preuve 2]. En France, en 1999, les IRB généraient 24 millions de prescriptions d'antibiotiques, dont plus de 90 % émanaient de médecins libéraux (51) [niveau de preuve 2].

Les IRB sont une cause fréquente d'hospitalisation

Les IRB sont responsables de 3 % des admissions non traumatologiques en France dans les services d'accueil et d'urgence (52) [niveau de preuve 2]. Dans les pays industrialisés, 1 malade sur 5 ou sur 6 est hospitalisé en cas de pneumonie [niveau de preuve 3]. Ainsi l'incidence des pneumonies entraînant une hospitalisation est évaluée à moins de 1 pour 1 000 sujets pour les moins de 55 ans, de 1,35 à 1,6 pour 1 000 sujets entre 55

et 75 ans, et à 11,6 pour 1 000 sujets au-delà de 75 ans [niveau de preuve 3]. Au total, le nombre d'hospitalisations pour pneumonie est d'environ 132 000 par an en France [53].

2. Les IRB, l'une des principales causes de mortalité dans le monde

En 2008, l'IRB demeure la première cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde, responsable de 3,5 millions de décès (6,2 % des décès), dont la majorité dans les pays à faibles ressources économiques (données OMS) [niveau de preuve 2]. On estime à 6 à 13 000 le nombre de décès par pneumonie en France chaque année (54) [niveau de preuve 3]. Dans les études nord-américaines et européennes, la mortalité par pneumonie atteint 10 à 15 % chez les patients hospitalisés, 36 % en réanimation (55) [niveau de preuve 2].

En dehors des paramètres indicateurs de la gravité de la pneumonie et de son retentissement, les facteurs de risque associés à la mortalité sont (55) [niveau de preuve 2] :

- la bactérie causale (pneumocoque, entérobactéries, staphylocoque, *Pseudomonas*). Pour les seules pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*, ces taux de mortalité sont de 6,4, 8,3 et 37 % ;
- l'âge (OR 1,05 par décennie ; IC95 % 1,01-1,09) ;
- le sexe masculin (OR 1,3 ; IC95 % 1,2-1,4) ;
- certaines comorbidités : diabète (OR 1,3 ; IC95 % 1,1-1,5), maladie néoplasique (OR 2,8 ; IC95 % 2,4-3,1), maladie neurologique (OR 4,6 ; IC95 % 2,3-8,9).

La grippe reste également une cause importante de mortalité chez les sujets âgés (mortalité de 0,42/100 000, soit 437 en moyenne par an entre 2000 et 2008) (données GROG). La pandémie due au virus A (H1N1) en 2009 (2009 H1N1) a occasionné 349 décès en France, soit un taux similaire, mais touchant une population plus jeune (59,4 ans vs 81,7 pour la grippe saisonnière) (56). Aux USA, le virus 2009 H1N1 a touché 61 millions de personnes, occasionnant 12 500 morts d'avril 2009 à avril 2010 (57).

Au total, les pneumonies sont une cause fréquente de mortalité. Les bronchites aiguës génèrent un nombre élevé de consultations et elles sont à l'origine de la prescription injustifiée d'un volume très important d'antibiotiques, contribuant ainsi à l'augmentation des résistances aux antibiotiques des bactéries communautaires.

Bronchites aiguës

1. Éléments cliniques discriminants pour le diagnostic

Le diagnostic de bronchite repose sur 2 types d'arguments :

- des arguments cliniques : toux au premier plan, avec ou sans expectoration, sensation de brûlure rétrosternale à l'inspiration profonde et à la toux, atteinte des voies aériennes supérieures fréquemment associée, fièvre peu élevée en dehors de la grippe, auscultation pulmonaire normale ou trouvant quelques râles bronchiques (2, 9) [niveau de preuve 3] ;
- des arguments épidémiologiques : épidémie saisonnière virale ou d'infection à bactérie atypique (2, 9) [niveau de preuve 3].

2. Examens à pratiquer pour le diagnostic étiologique

En dehors de réseaux sentinelles, il n'y a pas lieu de réaliser des investigations diagnostiques : culture, sérologies ou PCR (2, 9) [niveau de preuve 3]. Les seuls examens à pratiquer sont ceux dont la positivité justifierait une antibiothérapie [niveau de preuve 3] ou en cas de doute diagnostique qui peuvent permettre d'identifier plus sûrement les patients qui ne nécessitent pas d'antibiothérapie.

Si le clinicien hésite entre une bronchite et une pneumonie du fait de l'existence de signe de gravité et/ou d'anomalies auscultatoires, il doit faire pratiquer une radiographie thoracique standard de face et de profil (2, 9) [niveau de preuve 3].

La procalcitonine (pCT) est un marqueur de l'inflammation plus spécifiquement élevé au cours des infections bactériennes (58). Une cause bactérienne est improbable si le taux de pCT est inférieur à 0,1 µg/l, très peu probable de 0,1 à 0,25 µg/l, probable au-dessus de 0,5 µg/l. Trois essais randomisés ont évalué l'incidence de l'utilisation de la pCT sur la consommation d'antibiotique chez des patients ambulatoires atteints d'IR haute ou basse (59, 60), ou lors de l'évaluation aux urgences pour IRB (59 bronchites aiguës parmi 243 IRB ; pneumonie : 87, exacerbation de BPCO : 60, asthme : 13) (61). En utilisant une valeur seuil de pCT à 0,1 et/ou 0,25 µg/l, les patients traités selon le résultat de la pCT recevaient 41 % à 72 % d'antibiothérapie en moins que les patients contrôles, sans conséquence sur l'évolution clinique [niveau de preuve 1]. En conclusion, la pCT pourrait aider à convaincre le médecin et le malade de l'absence d'indication d'antibiothérapie pour les bronchites aiguës.

- Prise en charge

Chez le sujet sain, l'évolution spontanée de la bronchite aiguë a pu être étudiée de manière rigoureuse dans les essais cliniques comportant un groupe sous antibiotique et un groupe placebo. Dans ces essais, l'évolution clinique est constamment favorable dans le groupe placebo (62, 63) [niveau de preuve 1].

Neuf études randomisées, conduites contre placebo, menées ces 35 dernières années n'ont pu démontrer d'avantage à prescrire un antibiotique qu'il s'agisse de la durée de la bronchite ou de la survenue de complications (63-70) [niveau de preuve 1]. Trois méta-analyses ont souligné l'hétérogénéité de ces études, mais elles ont abouti aux mêmes conclusions, à savoir l'absence d'impact de l'antibiothérapie sur la durée de la maladie et l'absentéisme professionnel (71-73) [niveau de preuve 1].

Si l'infection virale des voies aériennes favorise la colonisation par des bactéries pathogènes, la démonstration de l'existence d'une surinfection bactérienne n'a pas été faite (74) [niveau de preuve 3] et si la survenue d'authentiques pneumonies est possible, elle reste rare (2) [niveau de preuve 3]. L'apparition d'une expectoration purulente lors d'une bronchite aiguë n'est pas synonyme de surinfection bactérienne, mais elle correspond davantage à une intense nécrose épithéliale (75, 76) [niveau de preuve 3].

Aucune étude n'a permis de déterminer une sous-population susceptible de bénéficier d'une antibiothérapie, qu'il s'agisse de patients fumeurs sans bronchite chronique ou de patients expectorant depuis plus de 7 jours (2) [niveau de preuve 3]. De ce fait, toutes les recommandations nationales et internationales sont de s'abstenir d'antibiothérapie au cours des bronchites aiguës de l'adulte sain [2, 18, 77, 78]. Dans la mesure où cette abstention d'antibiothérapie est mal acceptée par le patient, de 60 à 90 % des cliniciens

continuent à prescrire un antibiotique dans cette circonstance (50) [niveau de preuve 1], y compris lorsque la radiographie thoracique est normale (79) [niveau de preuve 2]. Des efforts doivent donc être faits pour que le patient adhère, sur l'instant et dans les jours qui suivent, à cette abstention d'antibiothérapie. Il doit être informé que prendre un antibiotique est non seulement inutile, mais peut être néfaste (effet secondaire, portage et dissémination de bactéries résistantes) (9, 10, 78) [niveau de preuve 3]. Il doit également être prévenu d'emblée que, avec ou sans antibiotique, sa toux risque de durer de 10 à 14 jours. Lorsque les symptômes sont mal supportés, ils doivent être pris en compte et éventuellement traités par analgésiques, antipyrétiques, bronchodilatateurs (80, 81), voire antitussifs.

La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) à une dose anti-inflammatoire ou de corticoïdes par voie générale n'est pas recommandée (2) [niveau de preuve 3]. En cas de toux séquellaire trainant plus de 3 semaines et ne manifestant aucune tendance à l'amélioration, une sérologie de coqueluche doit être demandée (82) [niveau de preuve 3]. Dans l'hypothèse d'un asthme révélé par la bronchite, des EFR peuvent être envisagées, mais de manière différée dans la mesure où la bronchite aiguë s'accompagne d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) et d'hyperactivité bronchique (13-16) [niveau de preuve 1]. Ces EFR se justifient d'autant plus si la toux perdure, prédomine la nuit, au froid, au rire, à l'exercice, s'accompagne de dyspnée et/ou s'améliore sous bronchodilatateurs (9) [niveau de preuve 3].

3. Qu'en est-il des sujets âgés ou avec comorbidité ?

En effet, les recommandations nationales et internationales concernent essentiellement les adultes sains atteints de bronchite aiguë (2, 78) [niveau de preuve 1]. La bronchite aiguë, qui est une maladie bénigne, peut être source de morbidité et de mortalité chez des sujets risquant de mal supporter des signes généraux marqués ou une toux exténuante. De ce fait, certaines recommandations proposent d'étendre à toute IRB les indications d'hospitalisation validées pour la pneumonie, à savoir l'existence d'un signe de gravité ou de 2 comorbidités (77) [niveau de preuve 3]. Aucune étude ne permet de savoir si une étiologie bactérienne initiale ou secondaire (surinfection) est plus fréquente ou non que chez le sujet sain. Une seule étude suggère un bénéfice possible d'une antibiothérapie dans un sous-groupe de sujets de plus de 55 ans, se sentant malades et toussant très fréquemment (69) [niveau de preuve 3]. Le risque évolutif plus élevé chez ces patients et l'absence de recommandations rend pour beaucoup l'abstention d'antibiothérapie plus incertaine.

4. Cas particulier de la coqueluche

• Ampleur du problème

L'immunité coquelucheuse (postvaccinale ou postinfectieuse) ne dure pas une vie entière (~10 ans) (83) [niveau de preuve 3]. De plus il a été observé une augmentation des cas chez les adultes dans les pays qui pratiquent la vaccination en routine chez l'enfant (84) [niveau de preuve 3]. L'incidence de la coqueluche en France chez l'adulte est estimée à 508 cas/100 000/an (85). Les études fondées sur la sérologie incriminent la coqueluche dans 10 à 30 % des toux durant plus de 7 jours (86), les études fondées sur la culture ou la PCR trouvant des pourcentages inférieurs (86) [niveau de preuve 2].

- Diagnostic

Si le clinicien suspecte une coqueluche (début catarrhal banal régressant au profit d'une toux devenant quinteuse, exténuante, insomnante, émetisante ; présence dans l'environnement proche d'un cas index simultané ou apparu dans un délai de 10 jours avant ou après le début des symptômes), l'idéal est de demander une recherche par PCR de *Bordetella pertussis* si le début des symptômes est de moins de 3 semaines (87) ou une sérologie (par immunoempreinte ou idéalement par ELISA au CNR) au-delà de 3 semaines de toux (87-91) [niveau de preuve 3]. La PCR et la sérologie ELISA ne sont pas prises en charge par l'assurance-maladie. L'interprétation de la sérologie est possible en l'absence de vaccination dans les 3 ans et peut être considérée positive en présence d'anticorps antitoxine, les anticorps antiadénylcyclase-hémolysine n'étant pas spécifiques de *B. pertussis*.

- La possibilité d'une coqueluche doit-elle faire remettre en cause le dogme de l'abstention d'antibiothérapie au cours des bronchites aiguës ?

Certainement pas. Les indications d'antibiothérapie pour une coqueluche de l'adulte sont en pratique extrêmement limitées. À la phase initiale de la coqueluche, un antibiotique actif sur *B. pertussis* comme un macrolide ou une fluoroquinolone aurait l'intérêt de limiter les symptômes (92) [niveau de preuve 3]. Cependant, le diagnostic n'est qu'exceptionnellement évoqué à cette phase catarrhale, en dehors d'un contexte environnemental particulier (cas index dans l'entourage). Jusqu'à la fin du premier mois d'évolution de la coqueluche, un antibiotique actif sur *B. pertussis* aurait l'avantage de limiter les risques de transmission de la maladie. Il se justifie dans tous les cas de coqueluche documentés microbiologiquement. Il se justifie également dans tous les cas de suspicion clinique en présence d'un sujet à risque élevé dans l'entourage, essentiellement d'un nourrisson non vacciné ou en cours de vaccination (86) [niveau de preuve 3].

Pneumonies communautaires

1. Diagnostic clinique

Dans la mesure où, au sein des IRB, la distinction entre la bronchite et la pneumonie est fondamentale, puisqu'elle conditionne l'abstention de prescription d'antibiotiques, nombre d'études ont été menées à la recherche de symptôme, de signe ou de score discriminant ces 2 pathologies (2-6).

Quatre études prospectives ont cherché à identifier des éléments sémiologiques prédictifs de la présence ou de l'absence de pneumonie (93-96) [niveau de preuve 2]. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs identifiés dans ces études sont : la température > 37,8 °C ou l'existence de sueurs nocturnes, la présence de signes de gravité (fréquence respiratoire > 25/min, fréquence cardiaque > 100/min) ; l'absence de symptômes ou de signes ORL (mal de gorge, rhinorrhée, coryza) ; la présence de râles crépitants, surtout s'ils sont localisés ou la diminution du murmure vésiculaire, l'absence d'asthme.

Plus récemment, Metlay et Fine ont synthétisé les données des 4 études pour lesquelles une relecture indépendante de la radiographie thoracique avait été effectuée. Ils ont ainsi calculé les rapports de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN) pour chaque symptôme associé à la présence ou l'absence de pneumonie dans au moins 2 études (tableau 1)

(97) [niveau de preuve 2]. La probabilité finale de PAC peut ainsi être déterminée en combinant les RVP ou les RVN. Le RVN est à 0,18 si la fréquence respiratoire est inférieure à 20, la fréquence cardiaque inférieure à 100 et la température inférieure à 37,8 °C. À l'opposé, si le patient est fébrile, tachycarde et qu'il existe des crépitants, la probabilité de pneumonie se situe entre 18 et 42 %.

Tableau 1 – Valeur de l'anamnèse, des signes cliniques et des signes biologiques pour le diagnostic de pneumonie (97)

Variable	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif	Nombre d'études exploitables pour l'évaluation
Anamnèse			
Fièvre	1,7–2,1	0,6–0,7	2
Frissons	1,3–1,7	0,7–0,9	3
Signes « vitaux »			
Tachypnée > 25/min	1,5–3,4	0,8	2
Tachycardie > 100/min	1,6–2,3	0,5–0,7	3
Température > 37,8 °C	1,4–4,4	0,6–0,8	4
Signes auscultatoires			
Râles crépitants	1,4–1,5	0,8–0,9	2
Signes biologiques			
Hyperleucocytose (> 11 g/l)	1,9–3,7	0,3–0,6	2

En fait, ces résultats méritent d'être pondérés. Le diagnostic clinique de pneumonie est plus difficile chez le sujet âgé. Les patients de plus de 65 ans atteints de pneumonie se plaignent de trois fois moins de symptômes que les plus jeunes (18 à 44 ans) [niveau de preuve 2] (98). La fièvre, les frissons, la douleur pleurale sont souvent absents. La polypnée et la tachycardie peuvent être les seuls signes physiques orientant vers l'atteinte respiratoire. Plus le sujet est âgé et débilité, plus les symptômes classiques seront absents. À l'inverse, les symptômes atypiques comme le syndrome confusionnel et les chutes sont fréquents. Le syndrome confusionnel était observé chez 44 % des patients âgés ayant une pneumonie vs 29 % des contrôles « matchés » pour l'âge et le sexe dans l'étude de Riquelme et coll. (22) [niveau de preuve 2]. De plus, la mise en évidence d'anomalies auscultatoires localisées, même si elle est bien couplée à l'existence d'anomalies radiologiques (95, 96, 99) [niveau de preuve 2], est subordonnée à la qualité de l'examineur (100, 101) [niveau de preuve 1] et à la technique d'examen : la réalisation d'une auscultation en décubitus latéral sensibilise la détection des crépitants dans le poumon déclive (101, 102) [niveau de preuve 2].

En conclusion:

- il n'existe pas de score ou de signe ayant une valeur prédictive négative suffisante pour exclure le diagnostic de pneumonie. À noter néanmoins que l'absence de tout signe de gravité et de toute anomalie auscultatoire réduit suffisamment la probabilité de pneumonie pour qu'il n'y ait pas besoin de pousser plus loin les investigations [103, 104] [niveau de preuve 3]. En revanche, une radiographie doit être réalisée lorsque les données cliniques sont peu évocatrices du diagnostic de pneumonie, mais que le contexte

de survenue (âge > 75 ans, vie en institution, comorbidité) expose à une sémiologie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée [niveau de preuve 3] ;
 - il n'existe pas de score ou de signe physique ayant une valeur prédictive positive suffisante pour affirmer le diagnostic de pneumonie, d'où la nécessité de réaliser une radiographie thoracique si le diagnostic de pneumonie est suspecté.

2. Radiographie thoracique : le *gold standard* ?

La radiographie thoracique (de face et de profil en position debout) reste à ce jour le *gold standard* pour le diagnostic de pneumonie exigé dans toute étude. Cependant, toutes les études montrent la grande variété des anomalies radiologiques résultant de l'infection pulmonaire en fonction du terrain et du pathogène responsable (104). De plus, il peut être difficile d'obtenir un cliché de qualité et l'interprétation est délicate en cas d'insuffisance cardiaque ou de pathologie pulmonaire préexistante (BPCO, séquelles de tuberculose, dilatation des bronches ou pneumopathie interstitielle). Il a été démontré dans plusieurs études un agrément interobservateur modeste, avec un kappa entre 0,35 et 0,71 qui variait selon l'expérience de l'observateur (105) [niveau de preuve 1].

L'existence de cas de discordance clinoradiologique a fait discuter la sensibilité du *gold standard* radiologique pour le diagnostic de pneumonie. Syrjala et coll. ont réalisé simultanément une radiographie de thorax et un scanner chez 47 patients suspects de pneumonie. Ils ont montré que, si la radiographie thoracique standard retrouvait une pneumonie dans 18 cas avec infiltrat controlatéral dans 6 cas, elle ignorait 8 autres pneumonies et 10 autres infiltrats controlatéraux si l'on prenait les résultats d'un scanner (106) [niveau de preuve 2].

Il existe donc d'authentiques pneumonies sans traduction sur la radiographie thoracique. En présence d'anomalies auscultatoires localisées et d'une radiographie thoracique normale, la question est de savoir s'il faut privilégier les données auscultatoires (pneumonie à traiter par antibiotique) ou les données radiologiques standards (absence de pneumonie bactérienne « significative » justifiant une antibiothérapie). L'évolution favorable, en l'absence d'antibiothérapie, de telles « pneumonies cliniques » prises en charge en ambulatoire plaiderait pour leur assimilation à des bronchites aiguës s'il n'y a aucun signe de gravité (13 % de reconsultation) (107) [niveau de preuve 2]. En revanche, ces « pneumonies cliniques » lorsqu'elle nécessitent une hospitalisation sont associées à une positivité similaire, des examens microbiologiques et une mortalité élevée (8 %) plaçant pour leur assimilation à des « pneumonies radiologiques » (108) [niveau de preuve 2].

3. Existe-t-il des éléments cliniques discriminants pour l'étiologie de la pneumonie ?

Toutes les études menées prospectivement ou rétrospectivement, en ville ou à l'hôpital, comparant les sémiologies cliniques et radiologiques des pneumonies à *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia species* ou *L. pneumophila*, n'ont pu individualiser de symptôme, de signe clinique ou de signe radiologique permettant de prédire avec une sensibilité et une spécificité suffisantes quel était le germe responsable (109-111) [niveau de preuve 2]. Tout au plus, certaines séries regroupant des pneumonies à *M. pneumoniae* ont montré une certaine homogénéité de leur tableau clinique : âge inférieur à 40 ans, absence de

comorbidité, infection associée des voies aériennes supérieures, contexte épidémique, début progressif, fièvre < 38,5 °C, s'opposant à la sévérité des pneumonies à *S. pneumoniae* (2). De ce fait, le clinicien confronté à une pneumonie est obligé soit de recourir à des investigations microbiologiques performantes, soit de s'engager dans un « pari » thérapeutique.

4. Quels sont les examens complémentaires à réaliser ?

- Apport des marqueurs biologiques au diagnostic

Biologie de routine

Il existe le plus souvent une hyperleucocytose au cours des pneumonies à pyogènes. De même, le taux de la protéine C réactive (CRP) est généralement plus élevé que dans les autres étiologies de pneumonie (18). Cependant, ces résultats ne sont ni assez sensibles, ni assez spécifiques pour orienter le diagnostic microbiologique (112) [niveau de preuve 3]. Leur intérêt est donc limité dans les PAC sans gravité du sujet sans comorbidité [niveau de preuve 3].

En revanche, les examens complémentaires se justifient lorsque la pneumonie, en raison de la présence de signes vitaux ou de comorbidités, nécessite une évaluation aux urgences afin de permettre un calcul du score de sévérité (pH artériel, la PaO₂, la natrémie, l'urée sanguine et l'hématocrite) (113) [niveau de preuve 1]. Ces examens permettent également de rechercher la décompensation d'une comorbidité et d'avoir une évaluation préthérapeutique du syndrome inflammatoire [niveau de preuve 3].

Procalcitonine (pCT)

La pCT étant un marqueur plus sensible et spécifique des infections bactériennes, elle pourrait donc avoir sa place dans l'algorithme décisionnel du traitement des PAC. S'il paraît difficile dans l'état actuel des données de ne pas débiter d'antibiothérapie en cas de pneumonie radiologique quel que soit le résultat de la pCT, son intérêt pourrait résider dans une remise en question plus précoce du diagnostic de pneumonie bactérienne si le taux de pCT demeure bas (inférieur à 0,1µg/l, voire 0,25µg/l) (114) [niveau de preuve 3].

- Examens microbiologiques

Plus la pneumonie est sévère et/ou de sémiologie inhabituelle, plus la recherche du germe en cause est recommandée (78) [niveau de preuve 3].

La pratique d'une ponction pleurale en cas de pleurésie significative associée à la pneumonie est admise par tous (18). Il en va de même de celle de 2 hémocultures (115-117) [niveau de preuve 2], bien que leur rentabilité soit faible (3 à 7% de positivité). Leur réalisation est discutée chez les patients n'ayant pas de facteur de risque ni signe de gravité (116, 117).

Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)

Les critères de qualité de l'examen direct témoignant d'un prélèvement vraiment bronchique (plutôt que salivaire) sont : plus de 25 polynucléaires neutrophiles par champ, moins de 10 cellules épithéliales par champ. Le seuil de significativité microbiologique est la présence d'une espèce prédominante de bactéries à la coloration de gram et $\geq 10^7$ UFC/ml en culture (118-120). En l'absence de règles strictes, sa réalisation et l'interprétation de résultats non valides induisent fréquemment le clinicien en erreur [niveau de preuve 3].

Son intérêt est limité chez le patient âgé du fait d'une toux souvent inefficace et/ou du syndrome confusionnel. En ambulatoire, la réalisation d'un ECBC à la recherche de pyogènes ne répond pas, dans la grande majorité des cas, aux normes de transport et de traitement du prélèvement ou d'interprétation des résultats.

Antigénurie pneumocoque

La recherche de l'antigène urinaire pneumococcique par immunochromatographie (*ICT test*, *Binax Now*) a une spécificité supérieure à 90 % et une sensibilité allant de 43 à 75 % chez l'adulte (121-126) [niveau de preuve 3]. Malgré un apport diagnostique documenté (7 à 39 % de diagnostics étiologiques supplémentaires), son impact dans la prise en charge en première intention des pneumonies communautaires est discuté (122, 123, 126).

Diagnostic microbiologique de la légionellose

La recherche de l'antigénurie de *L. pneumophila* est un examen sensible (85-90 %) et spécifique (100 %). Elle ne concerne cependant que *L. pneumophila* séro groupe 1 (80 % des légionelloses) (127) [niveau de preuve 1]. De ce fait, la culture des sécrétions respiratoires sur milieu spécial (sensibilité de 50 à 80 %, spécificité de 100 %, résultats nécessitant un délai > 3 jours) demeure une alternative en cas de suspicion élevée ou de cas groupés [niveau de preuve 3]. Elle est recommandée si l'antigénurie est positive, pour identifier la souche et réaliser l'enquête épidémiologique. Enfin un diagnostic rétrospectif peut également être obtenu par réalisation de 2 sérologies itératives (41 et 94 % et varie selon les techniques : 64% pour l'ELISA, 61% pour l'immunofluorescence indirecte, spécificité de 95 %) (20). La sérologie a pour inconvénient de rendre le diagnostic tardivement (10 jours à 5 semaines) et de nécessiter deux prélèvements pour confirmer le cas. La mise en évidence d'une augmentation par 4 du titre des anticorps est significative. Elle possède surtout une valeur épidémiologique.

Diagnostic des autres bactéries atypiques

Les sérologies *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* ont principalement un intérêt rétrospectif. Elles sont considérées positives s'il est observé une séroconversion (multiplication par 4 du titre des anticorps après 4 à 8 semaines) ou la présence d'IgM (> 1/16 pour *C. pneumoniae*) (30).

Ces bactéries peuvent également être détectées par PCR sur les prélèvements respiratoires. Leur réalisation peut se faire soit par des techniques maison développées localement, soit par des kits multiplex commercialisés. Ces tests ne sont pas de pratique courante et leur valeur diagnostique n'a pas été établie dans de grandes séries de malades atteints de pneumonie et de sujets contrôles (128) [niveau de preuve 3].

Diagnostic des pneumonies virales

Plusieurs techniques de détection des antigènes viraux utilisent une révélation par immunofluorescence sur les sécrétions nasopharyngées (obtenues par aspiration ou par écouvillonnage) ou sur les sécrétions trachéobronchiques. Elles ont l'avantage d'être très rapides et simples d'utilisation. Si elles apparaissent sensibles pour le diagnostic de l'infection à VRS, leur sensibilité a été démontrée mauvaise au cours de la pandémie grippale A(H1N1) avec seulement 30 à 69 % de positivité en utilisant comme référence la PCR (129-132) [niveau de preuve 2]. La PCR peut faire appel à des tests unitaires ou à des kits multiplex recherchant plusieurs pathogènes.

Ces PCR ont permis de préciser le rôle des anciens virus (influenza, para-influenza, VRS, adénovirus, rhinovirus) dans les PAC mais aussi de détecter de nouveaux virus (bocavirus, parvovirus et mimivirus) dont la pathogénicité n'est pas encore bien définie. Ces tests ne sont pas de pratique courante à ce jour et souffrent d'un coût élevé. Leur place reste à définir dans la mesure où, hormis dans le cas d'un diagnostic de grippe, ils ne débouchent pas sur un traitement spécifique. Leur utilisation paraît légitime dans les PAC sévères s'il existe des signes d'orientation vers une infection virale (atteinte des voies aériennes supérieures, contexte épidémique) ou une atteinte radiologique diffuse [niveau de preuve 3].

5. Prise en charge

Elle repose sur le début rapide d'une antibiothérapie adaptée et sur l'évaluation du lieu de prise en charge en fonction de sa sévérité, des comorbidités à risque de décompensation et d'éventuels facteurs sociaux.

- Quand hospitaliser ? Utilisation des scores de sévérité

Plusieurs scores cliniques ont été développés pour aider à la décision lors de l'évaluation initiale d'une pneumonie communautaire. Le score de Fine ou PSI (*Pneumonia Severity Index*) a été conçu pour identifier les patients à faible risque de complications qui peuvent être traités en ambulatoire avec un faible risque de mortalité (PSI I à III). Il combine des facteurs démographiques (âge, comorbidités), des facteurs cliniques (signes vitaux) et des données biologiques et radiologiques (tableau 2). Après établissement, ce score a été validé dans des séries prospectives (113, 133, 134) [niveau de preuve 1]. Les limites du score de Fine tiennent principalement à sa complexité, rendant difficile son utilisation au lit du malade, et à la nécessité de recourir à plusieurs examens biologiques. Dans un but de simplification, la *British Thoracic Society* a développé son propre score de prédiction de mortalité : le score CURB. En 2003, Lim et coll. ont modifié le score en ajoutant l'âge supérieur ou égal à 65 ans dans les facteurs de risque et l'ont désigné CURB65 (135). Ce score n'utilise que 5 variables, avec un point assigné par variable (tableau 3). Le score CRB65, qui ne nécessite pas de bilan biologique, est une alternative en médecine de ville.

Tableau 2 – Modèle prédictif du risque de mortalité à 30 jours. Score de Fine 1997

D'après Fine, 1997 (113)

Calcul du score		Points
Facteurs démographiques	Âge	Hommes Femmes
	Vie en institution	Âge – 10
	Comorbidité	+ 10
		Maladie néoplasique
		Maladie hépatique
		Insuffisance cardiaque congestive
		Maladie cérébrovasculaire
		Maladie rénale
		+ 30
		+ 20
Données de l'examen physique	Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
	Fréquence respiratoire ≥ 30 /min	+ 20
	TA systolique < 90 mmHg	+ 20
	Température < 35 °C ou ≥ 40 °C	+ 15
	Fréquence cardiaque ≥ 125 /min	+ 10
Données biologiques et radiologiques	pH artériel $< 7,35$	+ 30
	Urée ≥ 11 mmol/l	+ 20
	Na < 130 mmol/l	+ 20
	Hématocrite < 30 %	+ 10
	PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10
	Épanchement pleural	+ 10
Classe	Score	Mortalité (%)
II	≤ 70	0,6-0,7
III	71-90	0,9-2,8
IV	91-130	8,2-9,3
V	> 131	27-31

Tableau 3 – Modèle prédictif du risque de mortalité à 30 jours. Score de CURB65

Symptômes	Points	
Confusion	1	
Urée > 7 mmol/l	1	
Fréquence respiratoire > 30 min	1	
(BP) PAS < 90 mmHg, PAD < 60 mmHg	1	
Âge $> = 65$ ans	1	
Score	CURB65	CRB65
Risque de mortalité faible (1-3%)	0-1	0
Risque de mortalité intermédiaire (8 -10%)	2	1-2
Risque de mortalité élevée (>20 %)	3 ou +	3 ou +

Ces différents scores de sévérité ont depuis fait l'objet de nombreuses études et de 2 méta-analyses récentes [136, 137]. Le score de Fine est supérieur dans l'identification des patients à faible risque de mortalité [niveau de preuve 1], objectif pour lequel il a été conçu à l'origine. Les scores CURB65 et CRB65 qui apportent un poids plus important au retentissement clinique de la pneumonie apparaissent supérieurs pour l'identification des patients à haut risque de mortalité [niveau de preuve 1].

Si ces différents scores paraissent séduisants, leur utilisation au lit du malade est pourtant limitée. Dans une étude rétrospective conduite au Royaume-Uni, seuls 13 % des malades avaient une évaluation de la sévérité de leur pneumonie (138) [niveau de preuve 3]. Il a pourtant été montré que l'utilisation en routine du score de Fine permet d'augmenter le nombre de patient traités en ambulatoire sans effet sur la mortalité (139) [niveau de preuve 2]. L'intégration dans la pratique clinique et l'adhésion à ces scores restent dépendantes de l'intensité de la formation délivrée (140) [niveau de preuve 3]. Outre leur complexité éventuelle, ces scores ont également des limites, notamment l'absence de prise en compte d'une comorbidité respiratoire ou des facteurs sociaux et ne doivent pas faire oublier le jugement clinique (141, 142) [niveau de preuve 2]. Ainsi, l'hospitalisation peut également s'imposer dans 2 circonstances (2, 78, 143) [niveau de preuve 3] :

- lorsque l'observance thérapeutique et le suivi du malade sont aléatoires : conditions socioéconomiques défavorables, isolement, notamment chez les personnes âgées ;
- lorsque l'échec de l'antibiothérapie probabiliste habituellement préconisée est prévisible : suspicion de pleurésie purulente associée ou d'abcédation ou de pneumonie sur obstacle.

- La pCT comme aide à la stratification de la sévérité des malades

Plusieurs études récentes se sont intéressées à la valeur prédictive de la pCT dans l'évaluation de la sévérité et du risque de mortalité des malades hospitalisés pour pneumonie. Une étude récente conduite chez 1 671 patients montre que la pCT permet d'identifier les patients à haut risque avec la même performance que le score CRB65 [niveau de preuve 2] (144). Elle permet en plus d'identifier les patients à faible risque au sein des groupes 1 à 4 classés par le score CRB65. Une autre étude réalisée chez 1 651 patients utilisant la pCT et le score de Fine montrait également que la pCT permettait d'identifier des patients à faible risque de mortalité au sein des catégories IV et V (145) [niveau de preuve 2].

- Qui transférer en réanimation ? utilisation des scores dédiés

Les scores de Fine et CURB65 n'ont en revanche pas été conçus pour déterminer les malades nécessitant une orientation en réanimation et ils ne sont pas de bons outils pour cela (146) [niveau de preuve 2]. Les critères de l'*American Thoracic Society* et de l'*Infectious Diseases Society of America* (tableau 4) ont démontré leur performance à prédire le risque de recours à la réanimation dans plusieurs études (147-150) [niveau de preuve 1]. Une des principales limites pour recommander définitivement ces critères est l'utilisation des variables suivantes : « nécessité de ventilation mécanique » ou « utilisation d'amines vaso-pressives » comme critères majeurs. *De facto*, les malades requérant ces traitements sont des patients de réanimation, biaisant les résultats des études. La performance du score diminue si seuls les critères mineurs sont utilisés (sensibilité 58,3 %, spécificité 90,6 %, VPP 52,9 %, VPN 92,3 %) (149) [niveau de preuve 2].

Tableau 4 – Critères de PAC sévère D'après ATS/IDSA 2007

Critères majeurs	Nécessité de ventilation mécanique invasive Présence d'un choc septique
Critères mineurs	Fréquence respiratoire $\geq 30/\text{mn}$ Rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$ Opacités multilobaires (> 2 lobes) Leucopénie < 4,109 cellules/l Thrombopénie < 100,109 cellules/l Confusion et/ou désorientation Urée $\geq 7 \text{ mmol/l}$ Hypothermie < 36 °C Hypotension : PAS < 90 mmHg nécessitant un remplissage vasculaire

La PAC sévère est définie par un critère majeur ou trois critères mineurs ou plus. Elle requiert une hospitalisation en réanimation.

Le critère « admission en réanimation » pouvant varier d'un pays à l'autre en fonction des ressources médicales, des auteurs australiens ont cherché à établir des critères prédictifs plus objectifs comme le recours à la ventilation mécanique ou aux amines vasopressives. Les variables issues de l'analyse multivariée d'une cohorte prospective de 882 patients ont été validés sur une population de 7 464 patients issus d'une base de données et dans une autre étude prospective. Les paramètres retenus ont abouti à l'acronyme SMART-COP (tableau 5). Ils ont également développé un score simplifié dénommé le SMRT-CO. Pour un score SMART-COP supérieur ou égal à 3, le recours à la ventilation mécanique ou aux amines est de 84 à 92 % (151, 152) [niveau de preuve 1].

Tableau 5 – Calcul du SMART-COP et SMRT-CO

S	PAS < 90 mmHg			2 points
M	Atteinte multilobaire sur la radio de thorax			1 point
A	Albuminémie < 35 g/l			1 point
R	Fréquence respiratoire	≤ 50 ans $\geq 25/\text{min}$	> 50 ans $\geq 30/\text{min}$	1 point
T	Tachycardie	$\geq 125/\text{min}$		1 point
C	Confusion			1 point
O	Oxygénation	≤ 50 ans $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ou $\text{SaO}_2 \leq 93 \%$ ou $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (si sous O_2) < 333	> 50 ans < 60 mmHg $\leq 90 \%$ < 250	2 points
P	pH artériel	< 7,35		2 points

Interprétation SMART-COP :

0-2 points Risque faible pour ventilation mécanique/vasopresseurs

3-4 points Risque modéré (1 patient sur 8) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

5-6 points Risque élevé (1 patient sur 3) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

≥ 7 points Risque très élevé (2 patients sur 3) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

Interprétation SMRT-CO :

0 point Risque très faible pour ventilation mécanique/vasopresseurs

1 point Risque faible (1 patient sur 20) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

2 points Risque modéré (1 patient sur 10) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

3 points Risque élevé (1 patient sur 6) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

≥ 4 points Risque élevé (1 patient sur 3) pour ventilation mécanique/vasopresseurs

- Comment traiter : choix antibiotique

Toute pneumonie est potentiellement mortelle. Dans un grand pourcentage de cas, sa cause est bactérienne. De ce fait, toute pneumonie doit être traitée par antibiotique, hormis les cas exceptionnels où une étiologie non bactérienne a pu être formellement identifiée (2, 78, 146) [niveau de preuve 1].

De plus, tout retard à la mise en route de l'antibiothérapie peut être préjudiciable. Cela a été retrouvé chez les patients hospitalisés pour lesquels aucune antibiothérapie n'avait été instituée dans les premières heures (4 à 8 h) suivant l'admission (115, 117) [niveau de preuve 3]. De ce fait, en ambulatoire, l'antibiothérapie doit être commencée dès que le diagnostic est porté. À l'hôpital, l'antibiothérapie doit être commencée dans les heures suivant l'admission, la réalisation d'éventuelles investigations diagnostiques ne devant pas retarder cette antibiothérapie (18) [niveau de preuve 3].

L'antibiotique idéal devrait répondre aux exigences suivantes : activité sur l'ensemble des germes potentiellement en cause, faible risque iatrogène, faible risque d'induction de résistance et cout modéré. À ce jour, on ne dispose pas de molécule répondant à l'ensemble de ce cahier des charges (18, 78) [niveau de preuve 1].

En l'absence de documentation microbiologique dans la plupart des cas, l'antibiothérapie d'une pneumonie est donc probabiliste. Son choix repose sur une donnée générale : la connaissance de l'épidémiologie bactérienne locale, y compris des résistances aux antibiotiques usuels, et sur une donnée individuelle : la sévérité de la pneumonie, les lacunes d'une antibiothérapie probabiliste étant acceptables dans une forme modérée, mais devenant inacceptables dans une forme sévère.

Les antibiotiques actuellement régulièrement actifs cliniquement sur le pneumocoque sont : l'amoxicilline, les céphalosporines antipneumococciques (céfotaxime, ceftriaxone), la télichromycine, la pristinamycine, les fluoroquinolones antipneumococciques (lévofloxacine, moxifloxacine). L'amoxicilline reste l'antibiotique de choix sur ce germe malgré la présence de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP, 46 % des souches issus des prélèvements respiratoires au CNR en 2003), du fait de l'absence d'échec clinique reconnu pour l'amoxicilline à 3g/jour (153, 154) et de l'efficacité *in vitro* sur des modèles expérimentaux (155-158) [niveau de preuve 1]. Deux études incitent cependant à la prudence (157, 158). De hauts niveaux de résistance à la pénicilline (concentration minimale inhibitrice [CMI] \geq 4 mg/l) constitueraient un facteur de risque indépendant de mortalité (157) [niveau de preuve 3].

Les nouvelles fluoroquinolones actives sur le pneumocoque et dont le spectre comprend outre *S. pneumoniae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis* parmi les pyogènes ont obtenu des indications relativement larges dans les infections respiratoires de l'adulte (pneumopathies, sinusites, surinfections de bronchite chronique). Cette situation s'accompagne de l'émergence de souches de pneumocoque ayant acquis au moins un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones. À travers le monde, la prévalence de ces souches est estimée entre 1 et 7 % (159, 160) [niveau de preuve 2], à l'exception de Hong Kong où elle a dépassé les 17 % (161) en raison de la diffusion du clone Spain23F-1 (162). Pourtant, la sélection de pneumocoques résistants aux fluoroquinolones au cours du traitement de pneumopathies a déjà été rapportée (163, 164) [niveau de preuve 2] et des épidémies nosocomiales liées à des souches résistantes aux fluoroquinolones ont été

décrites (165). Les principaux facteurs de risque d'acquisition d'une souche de pneumocoque résistant aux fluoroquinolones identifiés par Ho et coll. sont : l'existence d'une BPCO ; l'hospitalisation ou la résidence en institution ; l'exposition antérieure aux fluoroquinolones (166) [niveau de preuve 3].

La résistance du pneumocoque à la pristinamycine reste rare (1 %) et la résistance à la télithromycine concernait 1,8 % des souches en 2004 (167).

Les antibiotiques actifs sur les germes atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et *L. pneumophila*) sont les macrolides, la télithromycine, la pristinamycine, les fluoroquinolones. L'évolution des sensibilités de *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae* aux antibiotiques est beaucoup moins étudiée que celle des bactéries à pyogènes, en raison notamment des difficultés techniques.

Chez le patient sans comorbidité relevant d'un traitement en ambulatoire

– *S. pneumoniae* reste la cible prioritaire (168).

– La principale limite à l'utilisation des bêta-lactamines reste leur inefficacité vis-à-vis des bactéries atypiques. Aussi, lorsque le tableau clinique est très évocateur d'une infection à *M. pneumoniae* (âge < 40 ans, absence de comorbidité, contexte épidémique, infection associée des voies aériennes supérieures), un macrolide peut être administré en première intention (2, 18, 78) [niveau de preuve 3].

– Télithromycine et pristinamycine sont des alternatives possibles pour les PAC suspectées à pneumocoque (y compris vis-à-vis des PSDP) ou à germes atypiques [niveau de preuve 2], notamment en cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines ou dans les cas douteux où le clinicien veut se préserver d'un échec clinique des macrolides sur un pneumocoque résistant aux macrolides ou d'un échec clinique de l'amoxicilline sur une bactérie atypique.

Chez le patient âgé ou ayant une comorbidité pouvant être traité en ambulatoire en l'absence de signe de gravité

En dehors d'une légionellose documentée, il n'y a pas d'avantage pour les PAC non sévères à couvrir en première intention les bactéries atypiques (169, 170) [niveau de preuve 1]. L'antibiotique choisi doit être efficace sur *S. pneumoniae*, mais son spectre doit être élargi à *Staphylococcus aureus* et/ou aux bactéries anaérobies (18) [niveau de preuve 3] et/ou aux entérobactéries. L'amoxicilline/acide clavulanique (1 g/125 mg x 3/j) ou la ceftriaxone répondent bien à ce cahier des charges (2, 78) [niveau de preuve 3]. En cas de suspicion d'infection à une bactérie atypique, une association ou une fluoroquinolone antipneumococcique peuvent être proposées (2, 78) [niveau de preuve 3].

Chez le patient hospitalisé en secteur de médecine

Les principes de l'antibiothérapie restent les mêmes que dans les 2 situations précédentes. La voie orale peut être utilisée. En cas de nécessité, le recours à la voie veineuse est aisé et il permet, indépendamment des molécules déjà citées, d'utiliser le céfotaxime, à raison de 1 g x 3/j (171) [niveau de preuve 2]. Compte tenu de la sévérité réelle ou potentielle, les experts français recommandent l'utilisation d'une association bêta-lactamine/macrolide ou d'une fluoroquinolone à activité antipneumococcique en monothérapie (172, 173) [niveau de preuve 2].

Chez le patient admis en réanimation

Les impasses thérapeutiques ne sont plus acceptables. Le spectre de l'antibiothérapie doit

être large de manière à couvrir toutes les éventualités (*S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, les entérobactéries, *Staphylococcus aureus*) dans l'attente d'une documentation microbiologique formelle. Les associations le plus couramment recommandées sont :

- amoxicilline/acide clavulanique (1 g/125 mg x 3/j) associée à un macrolide ;
- une céphalosporine de 3^e génération : ceftriaxone (de 1 à 2 g/j) ou cefotaxime (de 1 à 2 g/8 h) associé à un macrolide.

En cas de légionellose documentée

Les recommandations actuelles préconisent en première intention une fluoroquinolone. L'association avec la rifampicine reste très utilisée sur des arguments théoriques dans les formes sévères, sans qu'il y ait de démonstration clinique probante de son intérêt. Concernant les macrolides, il faut distinguer le degré de sévérité : (i) pour les formes de sévérité modérée relevant de la voie orale, l'azithromycine est le plus actif. Clarithromycine, roxithromycine, josamycine et spiramycine représentent les alternatives par ordre de préférence. L'érythromycine n'est plus l'antibiotique de choix en raison d'une efficacité *in vitro* moindre et d'effets indésirables plus fréquents ; (ii) dans les formes sévères impliquant la voie intraveineuse, la spiramycine est privilégiée par rapport à l'érythromycine. La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves (5 jours pour l'azithromycine), allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (10 jours pour l'azithromycine).

Cas particulier : le traitement de la grippe

La grippe est le plus souvent une maladie bénigne. Cependant les formes sévères sont décrites, notamment avec le virus A(H1N1) responsable de la pandémie de 2009 et l'infection à influenza peut être compliquée d'une pneumonie bactérienne secondaire. Quelle est l'évidence de l'intérêt du traitement de la grippe ? De nombreuses études randomisées ont montré un bénéfice du traitement antiviral par zanamivir et de l'oseltamivir sur la durée des symptômes (diminution d'1 jour environ) si le traitement est débuté dans les 36 heures suivant le début des signes (174-176) [niveau de preuve 1]. Une méta-analyse de 10 essais randomisés évaluant l'oseltamivir a montré une diminution de l'incidence des IRB nécessitant une antibiothérapie (RR 0,72 ; IC95 % 0,58-0,89). Il ne s'agissait pas de l'objectif principal des études incluses (177) [niveau de preuve 2]. Une méta-analyse d'études observationnelles (178) et une autre étude prospective récente (754 patients) (179) montrent une diminution de la mortalité dans les gripes sévères chez des patients hospitalisés avec ou sans comorbidités [niveau de preuve 3]. Les études prospectives réalisées pendant l'épidémie A(H1N1) de 2009-2010 montrent un bénéfice similaire du traitement par oseltamivir chez les malades hospitalisés pour grippe (diminution de la mortalité d'environ 50 %) (180-182) [niveau de preuve 2]. Au total, ces études sont en faveur d'un bénéfice du traitement antiviral par oseltamivir chez les patients hospitalisé pour grippe.

• Quand réévaluer le patient ?

Une réévaluation du patient est impérative à la 72^e heure, dans la mesure où toute antibiothérapie probabiliste est un pari thérapeutique [niveau de preuve 3]. Cette réévaluation est clinique et elle est axée sur la recherche de signes d'amélioration et non de guérison. En effet, celle-ci est plus tardive, les délais moyens de disparition des symptômes étant de 3 jours (de 2 à 4 jours) pour la fièvre, de 5 jours (de 4 à 6 jours) pour les myalgies,

de 6 jours (de 5 à 14 jours) pour la dyspnée et de 14 jours (de 6 à 21 jours) pour la toux et l'asthénie, un au moins de ces symptômes pouvant persister au-delà de 28 jours (183, 184) [niveau de preuve 2].

Lorsque la situation clinique s'améliore, le traitement est poursuivi classiquement 7 à 14 jours.

Lorsque la situation clinique s'aggrave, stagne ou ne s'améliore que très incomplètement, la démarche clinique doit comporter 3 étapes successives (18) [niveau de preuve 3] :

- réévaluer la sévérité de la pneumonie ;
- s'assurer que l'échec ne relève pas d'une autre cause qu'une inefficacité de l'antibiothérapie : non-observance du traitement (l'ordonnance a-t-elle été bien comprise et bien suivie ?), non-absorption de l'antibiotique (vomissements, diarrhée), porte d'entrée (sinusite) ou localisation secondaire (pleurésie) relevant d'un drainage mécanique, réaction allergique à l'antibiotique prescrit ;
- modifier l'antibiothérapie initiale en ciblant prioritairement les lacunes de son spectre : inefficacité des macrolides sur plus de la moitié des souches de *S. pneumoniae* (167), inefficacité des bêtalactamines sur les bactéries atypiques.

Une modification d'antibiothérapie doit être considérée comme un nouveau traitement et elle doit entraîner une nouvelle réévaluation du malade à 72 h [niveau de preuve 3].

En cas de nouvel échec survenant chez un patient traité en ambulatoire, l'hospitalisation s'impose, compte tenu alors de 3 grandes éventualités (18) [niveau de preuve 3] :

- la pneumonie est infectieuse, mais le germe en cause n'est ni *S. pneumoniae* ni une bactérie atypique. Une documentation microbiologique doit être obtenue pour ne pas méconnaître un germe résistant, une tuberculose ou encore une pneumocytose révélant un SIDA ;
- la pneumonie est infectieuse, mais elle est associée à des lésions bronchiques (cancer, dilatation des bronches, etc.) ou parenchymateuses (emphysème, séquestration) préexistantes méconnues ;
- la pneumonie n'est pas infectieuse et l'(es) opacité(s) fébrile(s) traduit(sent) un infarctus pulmonaire, une vascularite, une pneumopathie organisée si elle est localisée, une pneumopathie d'origine immunoallergique (hypersensibilité, collagénose, éosinophiles) si elle est diffuse.

• Quand opter pour une bithérapie ?

La bithérapie peut être discutée dans plusieurs cas :

Premièrement, quand on suspecte une pneumonie à certains germes particuliers : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* chez le patient présentant un terrain particulier (bronchopneumopathie obstructive, dilatation des bronches) ou *Staphylococcus aureus* sécréteur de toxine Panton-Valentine (185, 186).

Deuxièmement, dans les pneumonies aiguës communautaires sévères, l'intérêt de la bithérapie pourrait être de 3 ordres :

- élargir le spectre de l'antibiothérapie dans les PAC non documentées ;
- couvrir une éventuelle co-infection à germes atypiques dans les pneumonies à pneumocoques (pneumonies mixtes) ;
- bénéficier d'un effet antiinflammatoire des macrolides.

Cinq études comparant en termes de mortalité bithérapie bêta-lactamine + macrolide à monothérapie par bêta-lactamine dans les PAC hors réanimation toutes étiologies confondues, montrent pour 4 d'entre elles un bénéfice de la bithérapie (187-191). Cependant ces études pour la plupart rétrospectives sont d'un faible niveau de preuve [niveaux de preuve 3 et 4]. Dans une étude de cohorte plus rigoureuse méthodologiquement comparant bêta-lactamine en monothérapie vs bêta-lactamine + macrolide chez 54 malades appariés sur le score de propension, la bithérapie n'était pas supérieure (OR 0,69 ; IC95 % 0,32-1,48) (192) [niveau de preuve 3]. De plus, dans une récente méta-analyse, si une diminution de la mortalité globale en cas de PAC traitée par une bithérapie comprenant un macrolide est observée (RR, 0,78 ; IC95 % 0,64-0,95), cette différence disparaît lors des analyses de sous-groupes reprenant les études randomisées contrôlées (RR, 1,13 ; IC95 % 0,65-1,98) ou en éliminant les études dans lesquelles les recommandations n'étaient pas suivies [niveau de preuve 2] (193).

L'hypothèse initialement avancée pour expliquer une possible supériorité de la bithérapie dans les PAC était l'élargissement de l'antibiothérapie aux germes atypiques. Cependant, une étude récente suggère que la présence de macrolides dans la bithérapie entraînerait un bénéfice supérieur à une association avec des fluoroquinolones ou des cyclines (194) [niveau de preuve 3], faisant discuter le bénéfice de leurs propriétés anti-inflammatoires. Le bénéfice d'un rôle anti-inflammatoire éventuel des macrolides a également été évalué dans les pneumonies à pneumocoque. Il s'agissait de pneumonies bactériémiques dans 5 des études. Quatre des 6 études (3 prospectives, 1 712 patients) montrent un bénéfice de la bithérapie sur la mortalité (risque multiplié par 3 en l'absence de bithérapie) (195-201) [niveau de preuve 3].

En conclusion, en l'absence d'essais randomisés disponibles, les données de la littérature plaident pour un bénéfice des macrolides en association avec une bêta-lactamine dans le traitement des pneumonies à pneumocoque bactériémiques. Le bénéfice est plus incertain dans les PAC hospitalisées toutes étiologies confondues.

Les études comparant une monothérapie par fluoroquinolone antipneumococcique (FQAP) à une bithérapie bêta-lactamine + macrolide ou quinolone ne répondent pas à la même question puisque le spectre antibactérien n'est pas différent. Dans une étude randomisée contrôlée chez 398 patients atteints de PAC graves sans choc, il est retrouvé une non-infériorité de la monothérapie par lévofloxacine par rapport à la bithérapie ceftriaxone/ofloxacine (202) [niveau de preuve 2]. À l'opposé, plusieurs études observationnelles ou rétrospectives rapportent la supériorité de la bithérapie sur une monothérapie par fluoroquinolones dans les pneumonies les plus graves (PSI classe V, nécessité d'une ventilation ou d'amines vasopressives) (203), (202, 204), (205) [niveau de preuve 3].

• Quelle est la durée optimale du traitement ?

Les durées actuellement préconisées varient selon que l'on dispose ou non d'une documentation microbiologique : 7 à 10 jours pour *S. pneumoniae*, 10 à 21 jours pour une bactérie atypique, 10 à 14 jours en l'absence de bactérie identifiée. En réalité, les durées préconisées pour chaque bactérie ne reposent sur aucune étude. Il existe un ensemble d'arguments concordants (modèles expérimentaux, pharmacocinétiques et études cliniques) plaçant pour un raccourcissement de la durée de l'antibiothérapie tant dans les PAC avec ou sans facteurs de risque.

Les études s'étant intéressées à cette question ont été revues par le groupe ECRIR en 2008 et ont fait l'objet d'une méta-analyse la même année (206, 207). Ainsi, pour les PAC sans facteur de risque, l'amoxicilline à 3 g/j pendant 3 jours serait aussi efficace que pendant 8 jours en cas d'évolution favorable à J3 (208) [niveau de preuve 2] et 5 jours de télichromycine seraient aussi efficaces que 7 ou 10 jours (209, 210) [niveau de preuve 2]. Pour les PAC avec facteurs de risque, 5 jours de ceftriaxone à 1 g/j seraient équivalents à 10 jours (211) [niveau de preuve 2] et 5 jours de lévofloxacine à 750 mg/j seraient aussi efficaces que 10 jours à 500 mg/j (212, 213) [niveau de preuve 2]. Une étude prospective observationnelle récente a montré un pronostic similaire chez les patients hospitalisés pour PAC sévère (CURB65 3 à 5) traités 7 jours ou plus après appariement au score de propension (214) [niveau de preuve 3].

Cependant, un certain nombre de facteurs liés à l'hôte (comorbidité) [215-217], au germe (nature du germe, bactériémie) (215, 216, 218), au tableau initial (sévérité initiale, inhalation, épanchement pleural, atteinte multilobaire) (183, 215, 217, 219, 220) ou au traitement (215, 217) peuvent influencer la durée du traitement [niveau de preuve 3]. Une adaptation au cas par cas de cette durée selon des critères cliniques, biologiques ou radiologiques pourrait donc être plus pertinente qu'une durée fixe prédéterminée. En effet, le délai avant stabilité clinique est en moyenne de 3 à 7 jours (183, 217) (voire < 2 jours pour l'apyrexie dans les pneumonies à pneumocoque) (221) [niveau de preuve 3] et la détérioration ultérieure survient dans moins de 1 % des cas (183) [niveau de preuve 3]. Le délai pour la résolution radiologique est plus long (220) [niveau de preuve 3] et peu utile pour décider de la durée du traitement.

- La pCT pour raccourcir la durée de l'antibiothérapie ?

Trois études se sont intéressées à cette question (222-224) [niveau de preuve 2]. L'algorithme utilisé propose l'évaluation de la pCT toutes les 48 h et l'arrêt des antibiotiques quand celle-ci est inférieure à 0,25 µg/l ou 10 % de sa valeur initiale. Ces études montrent une diminution de la durée de traitement dans le groupe pCT par rapport au contrôle sans conséquence sur l'évolution. Les antibiotiques étaient arrêtés vers le 5^e jour chez environ la moitié des malades des groupes pCT.

- Quel est l'enjeu de l'application des recommandations dans le cas particulier des pneumonies ?

Ici, la problématique n'est pas la question de l'abstention thérapeutique et de son bénéfice écologique collectif, mais celle de l'efficacité de l'antibiothérapie empirique basée sur ces recommandations. Les résultats des études (parfois discordants du fait de problèmes méthodologiques) tendent à montrer un bénéfice en termes d'amélioration des pratiques lorsqu'elles sont évaluées, mais également en termes de survie et de durée d'hospitalisation (225) [niveau de preuve 3].

- Chez un patient dont l'évolution clinique est favorable, faut-il effectuer une radiographie thoracique de contrôle et, si oui, dans quel délai ?

Cette question est rarement abordée dans les recommandations. En moyenne, la radiographie se normalise entre 2 semaines et 12 semaines (220, 226) [niveau de preuve 3]. En fait, ce délai dépend de l'extension initiale des opacités [226], de l'âge du patient (227, 228), de ses éventuelles comorbidités (éthylisme, BPCO, notamment) (228) et du germe en cause dont *L. pneumophila* (111) [niveau de preuve 1]. S'il est logique d'effectuer une

radiographie de contrôle, celle-ci pourrait être faite entre 15 jours et 1 mois chez le sujet jeune, surtout si des signes cliniques persistent, et entre 45 jours et 2 mois chez le sujet âgé, le délai devant être raccourci chez le grand fumeur exposé au risque de cancer bronchique (18) [niveau de preuve 3].

Prévention des infections respiratoires basses communautaires : la vaccination

1. Vaccination antipneumococcique

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée en France chez les adultes à risque de développer une infection invasive à pneumocoques, en particulier les insuffisants respiratoires et les patients avec des antécédents d'infections respiratoires ou invasives à pneumocoque (http://www.vaccination-idf.fr/documents/2012/beh_14_15.pdf). Les données publiées évaluant son efficacité sont ici résumées.

Le vaccin antipneumococcique non conjugué contenant 23 antigènes polysaccharidiques est utilisé depuis 1983 (229). Il couvre 85 à 90 % des sérotypes retrouvés dans les infections pneumococciques (230) [niveau de preuve 1].

Les études retrouvent une efficacité partielle mais significative du vaccin envers les infections invasives systémiques à pneumocoque (231, 232), y compris chez les patients âgés (233) [niveau de preuve 1]. Cette efficacité est comprise entre 50 et 80 % (234, 235) [niveau de preuve 2].

Néanmoins les différentes méta-analyses récentes ne mettent pas en évidence d'efficacité de la vaccination sur les pneumonies à pneumocoque non septicémiantes (232, 234) notamment chez les patients BPCO (236) et chez les patients âgés de plus de 65 ans (237) [niveau de preuve 2]. La vaccination contre le pneumocoque ne permet pas non plus une diminution de la mortalité ou la prévention des pneumonies infectieuses de toute cause (232) [niveau de preuve 2].

La tolérance du vaccin antipneumococcique qu'il s'agisse d'une primovaccination ou d'une revaccination est bonne (238).

Un nouveau vaccin conjugué 13-valent a été récemment autorisé chez les adultes de 50 ans et plus en prévention des maladies invasives causées par *S. Pneumoniae*. Ce vaccin est composé de polysaccharides de 13 sérotypes pneumococciques couplés à une protéine porteuse. Il entraîne une réponse immunitaire qui implique les lymphocytes T [niveau de preuve 1]. Le vaccin conjugué semble avoir une meilleure immunogénicité que le vaccin non conjugué : en effet, le taux d'anticorps induit par le vaccin conjugué est supérieur à celui induit par le vaccin non conjugué pour presque tous les 13 sérotypes, en particulier chez les sujets âgés (13) [niveau de preuve 2]. De plus, la revaccination par le vaccin conjugué à 1 an d'intervalle entraîne un taux d'anticorps similaire à la première injection si le patient a déjà été vacciné par le vaccin conjugué, alors que la réponse est plus faible s'il a été vacciné au préalable par le vaccin non conjugué (13, 239) [niveau de preuve 2]. La tolérance du vaccin conjugué est bonne. Une étude randomisée contre placebo est actuellement en cours aux Pays-Bas pour étudier l'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué contre la pneumonie chez 85 000 patients âgés de plus de 65 ans jamais vaccinés contre le pneumocoque (240).

2. Vaccination antigrippale

La vaccination contre la grippe est actuellement recommandée en France aux patients âgés de plus de 65 ans, aux personnes présentant certaines comorbidités, au personnel soignant, aux patients obèses et aux femmes enceintes dès le deuxième trimestre (http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf). Il s'agit d'un vaccin trivalent inactivé préparé à partir de virus élevés sur des œufs de poule. Ce vaccin est bien toléré. Il contient une souche AH3N2, une souche AH1N1 et une souche B.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de la vaccination sur les épisodes grippaux chez les adultes jeunes en bonne santé associée à une réduction des dépenses de santé et de l'absentéisme (241, 242) [niveau de preuve 1]. L'efficacité chez l'adulte jeune en bonne santé est de 70 à 90 % sur les gripes confirmées virologiquement (243) et peut varier selon les années en fonction de la compatibilité entre le vaccin et la grippe saisonnière [niveau de preuve 1]. Elle semble diminuer quand le sujet est atteint d'une pathologie chronique (244) [niveau de preuve 3].

Les études concernant les sujets âgés retrouvent également une diminution des épisodes grippaux (245) ainsi qu'une diminution de la mortalité et des hospitalisations pour pneumopathies ou grippe (246).

Cependant, la plupart des études concernent les épisodes grippaux sans confirmation microbiologique ou confirmés par une sérologie positive. Or, il est difficile de faire la différence entre une sérologie grippale positive du fait de la vaccination ou d'une infection. Une récente méta-analyse a repris toutes les études depuis 1964 confirmant la grippe par RT PCR (247) : 31 études ont été sélectionnées (17 études randomisées contrôlées et 14 études observationnelles). Il a été retrouvé une efficacité du vaccin sur 8 saisons sur 12 étudiées (efficacité globale 59 %) chez les adultes entre 18 et 59 ans. Cette étude ne permettait pas de mettre en évidence une efficacité chez le sujet âgé [niveau de preuve 2]. La tolérance du vaccin est bonne et consiste principalement en une douleur au niveau du site d'injection (248) [niveau de preuve 1].

Il a également été démontré que la vaccination du personnel des institutions s'occupant de personnes âgées permettait une diminution des épisodes grippaux, du recours au système de soins et de la mortalité des patients (249).

Enfin, plusieurs études ont démontré l'effet additif des vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique chez les sujets âgés par une diminution de mortalité (250) ou des hospitalisations pour grippe ou pneumonie (251) [niveau de preuve 1].

Les grandes questions non résolues

1. La microbiologie des PAC des patients institutionnalisés

Les pneumonies des patients institutionnalisés ne peuvent pas être définies *stricto sensu* comme communautaires. Elles surviennent dans un établissement de soins, ce qui expose théoriquement les résidents à un plus grand risque de colonisation par des bactéries multi-résistantes. Elles sont classiquement regroupées au sein des « pneumonies associées aux procédures de soin », ou HCAP (*health care-associated pneumonia*). Les HCAP ont été individualisées afin de mettre en avant les particularités microbiologiques de ces

pneumonies, proches des pneumonies nosocomiales, pour guider les choix antibiotiques (252).

Cependant, l'étiologie des pneumonies acquises dans les centres de long séjour pour personnes âgées n'est pas bien établie. Les explorations microbiologiques sont plus difficiles à réaliser. Les études réalisées ont principalement utilisé comme critère diagnostique l'ECBC, ce qui peut surestimer la responsabilité des bactéries colonisant l'oropharynx (voir *supra*). Dans 6 études revues par Marrie, regroupant 471 patients, *S. pneumoniae* restait la première cause de pneumonie (12,9 % des cas), suivi par *H. influenzae* (6,4 %), *S. aureus* (6,4 %), *Moraxella catarrhalis* (4,4 %) et les entérobactéries (13,1 %) (253) [niveau de preuve 2]. Deux études prospectives récentes (Japon et Allemagne) ont comparé les documentations microbiologiques de patients institutionnalisés à celles de patients âgés communautaires. Il n'était pas mis en évidence de colonisation notable à des bactéries multirésistantes et les étiologies étaient assez comparables dans les 2 groupes (33, 254) [niveau de preuve 2]. Une étude montrait une plus grande fréquence de *S. aureus* (3,1 vs 0,8 %, $p < 0,001$) (33). À l'instar des virus respiratoires, *C. pneumoniae* peut également être responsable d'épidémie dans les résidences de personnes âgées (255) [niveau de preuve 3].

2. Les macrolides, toujours un bon traitement des pneumonies atypiques ?

Des souches de *M. pneumoniae* résistantes aux macrolides ont récemment fait leur apparition dans diverses régions du monde. La résistance est très fréquente en Asie, elle concerne plus de 90 % des isolats en Chine (256, 257) [niveau de preuve 2] et est également très fréquente dans les autres pays d'Asie (Japon, Corée) (258, 259) [niveau de preuve 2]. La résistance peut être détectée par PCR et est secondaire à des mutations de l'ARN23S (256). Cette résistance est cliniquement significative, responsable d'une durée de fièvre plus longue et de la nécessité d'un traitement prolongé (258) [niveau de preuve 3]. Bien que cette situation semble encore minoritaire en Europe (1 % à 3 % de souches résistantes au Danemark) (260), l'évolution des résistances pourrait faire reconsidérer le traitement de première ligne des pneumonies présumées atypiques dans le futur en France. Une documentation plus fréquente des infections à mycoplasme par PCR pourrait être proposée afin de mieux surveiller l'épidémiologie de la résistance [niveau de preuve 3].

3. Un intérêt des immunomodulateurs dans le traitement des PAC ?

Malgré l'administration d'antibiotiques efficaces, la mortalité des PAC hospitalisées demeure supérieur à 10 %. Une réponse inflammatoire incontrôlée pulmonaire et ou générale est responsable d'une partie de ces décès, faisant discuter l'intérêt des immunomodulateurs. Les résultats des études évaluant les macrolides dans les pneumonies bactériémiques à pneumocoque ont été présentés plus haut. Les autres traitements qui ont fait l'objet d'études sont principalement les statines et les corticoïdes. Dix études rétrospectives ont évalué le pronostic des PAC chez des malades recevant ou ne recevant pas des statines à l'admission, 8 montrent une diminution de la mortalité d'environ 50 % (261) [niveau de preuve 3]. Huit essais contrôlés et une méta-analyse ont évalué l'intérêt des corticoïdes (posologies variables), aucun bénéfice sur la mortalité n'est retrouvé (261) [niveau de preuve 2]. Une étude montre une augmentation des complications et la nécessité d'une deuxième antibiothérapie [niveau de preuve 2].

En conclusion, des essais randomisés sont à conduire pour évaluer l'intérêt éventuel des statines dans la prise en charge des PAC hospitalisées. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés.

Remerciements

Les auteurs remercient les auteurs de la précédente édition de ce chapitre dont ils ont repris les paragraphes qui n'avaient pas lieu d'être modifiés. Ils remercient plus particulièrement C. Mayaud de ses conseils avisés pour la rédaction de ce nouveau chapitre.

Bibliographie

1. Macfarlane JT, Colville A, Guion A, *et al.* Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993 ; 341(8844) : 511-4.
2. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections : official French guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2003 ; 9(12) : 1162-78.
3. Melbye H, Berdal BP. [Acute bronchitis in adults. Clinical findings, microorganisms and use of antibiotics]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994 ; 114(7) : 814-7.
4. Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community : clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990 ; 84(5) : 377-85.
5. Hall CB, Geiman JM, Biggar R, *et al.* Respiratory syncytial virus infections within families. *N Engl J Med* 1976 ; 294(8) : 414-9.
6. Jonsson JS, Sigurdsson JA, Kristinsson KG, Guthnadottir M, Magnusson S: Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice ? *Scand J Prim Health Care* 1997 ; 15(3):156-160.
7. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, *et al.* Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997 ; 315(7115) : 1060-4.
8. Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ, *et al.* An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people : clinical and serological findings. *J Med Virol* 1990 ; 30(2) : 117-27.
9. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000 ; 133(12) : 981-91.
10. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, *et al.* Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001 ; 134(6) : 521-9.
11. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001 ; 134(6) : 518-20.
12. Mayaud C. [Epidemiology of acute lower respiratory tract infections in adults. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae]. *Presse Med* 1997 ; 26(26) : 1248-53.
13. Johanson WG, Jr, Pierce AK, Sanford JP. Pulmonary function in uncomplicated influenza. *Am Rev Respir Dis* 1969 ; 100(2) : 141-6.
14. O'Connor SA, Jones DP, Collins JV, *et al.* Changes in pulmonary function after naturally acquired respiratory infection in normal persons. *Am Rev Respir Dis* 1979 ; 120(5) : 1087-93.
15. Williamson HA, Jr. Pulmonary function tests in acute bronchitis : evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract* 1987 ; 25(3) : 251-6.
16. Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Respir J* 1994 ; 7(7) : 1239-45.
17. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, *et al.* Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain : a multicentre prospective study. *Thorax* 1991 ; 46(7) : 508-11.
18. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, *et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163(7) : 1730-54.

19. Mayaud C, Parrot A, Houacine S, *et al.* [Epidemiology of micro-organisms responsible for community-acquired pneumonia]. *Rev Pneumol Clin* 1992 ; 48(3) : 101-10.
20. Plouffe JF, File TM, Jr, Breiman RF, *et al.* Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease : use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20(5) : 1286-91.
21. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, *et al.* Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001, 56(4) : 296-301.
22. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, *et al.* Community-acquired pneumonia in the elderly : A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154(5) : 1450-5.
23. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, *et al.* Severe community-acquired pneumonia in the elderly : epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23(4) : 723-8.
24. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, *et al.* Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996 ; 101(5) : 508-15.
25. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, *et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults : a population-based study. *Eur Respir J* 2000 ; 15(4) : 757-63.
26. Fang GD, Fine M, Orloff J, *et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990 ; 69(5) : 307-16.
27. Marrie TJ, Durand H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization : 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989 ; 11(4) : 586-99.
28. Torres A, Serra-Batllés J, Ferrer A, *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144(2) : 312-8.
29. Pachon J, Prados MD, Capote F, *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142(2) : 369-73.
30. Ruiz M, Ewig S, Torres A, *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160(3) : 923-9.
31. Charles PG, Whitby M, Fuller AJ, *et al.* The etiology of community-acquired pneumonia in Australia : why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46(10) : 1513-21.
32. de Roux A, Ewig S, Garcia E, *et al.* Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J* 2006 ; 27(4) : 795-800.
33. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW, *et al.* Nursing-home-acquired pneumonia in Germany : an 8-year prospective multicentre study. *Thorax* 2012 ; 67(2) : 132-8.
34. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163(3 Pt 1) : 645-51.
35. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001 ; 344(9) : 665-71.
36. Croghan JE, Burke EM, Caplan S, *et al.* Pilot study of 12-month outcomes of nursing home patients with aspiration on videofluoroscopy. *Dysphagia* 1994 ; 9(3) : 141-6.
37. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, *et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000 ; 342(10) : 681-9.
38. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, *et al.* Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986 ; 146(11) : 2179-85.
39. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994 ; 96(4) : 313-20.
40. Nicoletti C, Yang X, Cerny J. Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 1993 ; 150(2) : 543-9.
41. Huang YP, Gauthey L, Michel M, *et al.* The relationship between influenza vaccine-induced specific antibody responses and vaccine-induced nonspecific autoantibody responses in healthy older women. *J Gerontol* 1992 ; 47(2) : M50-55.

42. Kikuchi R, Watabe N, Konno T, *et al.* High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150(1) : 251-3.
43. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW. Factors predisposing to oropharyngeal colonization with gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 1978 ; 298(20) : 1108-11.
44. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4(2) : 112-24.
45. Terpenning M, Bretz W, Lopatin D, *et al.* Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 Suppl 4 : S314-316.
46. Le Fur P, Sermet C. Broncho-pneumopathies aigües et antibiothérapie en 1992. Aspects socio-économiques. Rapport du CREDES, mars 1995.
47. Raherison C, Peray P, Poirier R, *et al.* Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. *Analyse Infections Respiratoires. Eur Respir J* 2002 ; 19(2) : 314-9.
48. Taytard A, Daures JP, Arsac P, *et al.* [Management of lower respiratory tract infections by general practitioners in France]. *Rev Mal Respir* 2001 ; 18(2) : 163-70.
49. Impact de la grippe en France de 2001 à 2009.
50. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, *et al.* Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community : a European survey. *Eur Respir J* 1996 ; 9(8) : 1590-5.
51. Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitaliers. Agence du médicament. Prescription et consommation des antibiotiques en ambulatoire. *Rev Pneumol Clin* 1999 ; 1999(55) : 65-74.
52. Elkharrat D. Épidémiologie des infections respiratoires basses : étude prospective dans 137 services d'accueil et de traitement des urgences. In : RICAI. Paris, France ; 2002.
53. Gaillat J. Epidemiology of systemic *Streptococcus pneumoniae* infections. *Presse Med* 1998 ; 27 Suppl 1 : 9-16.
54. Gaillat J, Leophonte P. Pneumococcal vaccination: renewed awareness ? *Rev Pneumol Clin* 2001 ; 57(1 Pt 1) : 3-5.
55. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.* Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996 ; 275(2) : 134-41.
56. Vicente P, Aouba A, Lévy-Bruhl D, *et al.* Spécificité des caractéristiques de la mortalité liée à la grippe lors de la pandémie de grippe A(H1N1) en 2009-2010 en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2011 ; 1(11 janvier 2011).
57. Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, *et al.* Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. *Clinical Infectious Diseases* 2012 ; 54(9) : 1221-9.
58. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993 ; 341(8844) : 515-8.
59. Briel M, Schuetz P, Mueller B, *et al.* Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008 ; 168(18) : 2000-2007 ; discussion 2007-2008.
60. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, *et al.* Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010 ; 36(3) : 601-7.
61. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, *et al.* Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004 ; 363(9409) : 600-7.
62. Stott NC, West RR. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *Br Med J* 1976 ; 2(6035) : 556-9.
63. Franks P, Gleiner JA. The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole. *J Fam Pract* 1984 ; 19(2) : 185-90.
64. Dunlay J, Reinhardt R, Roi LD. A placebo-controlled, double-blind trial of erythromycin in adults with acute bronchitis. *J Fam Pract* 1987 ; 25(2) : 137-41.
65. Howie JG, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet* 1970 ; 2(7683) : 1099-102.

66. Scherl ER, Riegler SL, Cooper JK. Doxycycline in acute bronchitis: a randomized double-blind trial. *J Ky Med Assoc* 1987 ; 85(9) : 539-41.
67. King DE, Williams WC, Bishop L, Shechter A. Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1996 ; 42(6) : 601-5.
68. Williamson HA, Jr. A randomized, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1984 ; 19(4) : 481-6.
69. 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(386) : 400-4.
70. Brickfield FX, Carter WH, Johnson RE. Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice. *J Fam Pract* 1986 ; 23(2) : 119-22.
71. 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(7135) : 906-10.
72. Smucny JJ, Becker LA, Glazier RH, *et al.* Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis ? A meta-analysis. *J Fam Pract* 1998 ; 47(6) : 453-60.
73. Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999 ; 107(1) : 62-7.
74. Macfarlane J, Prewett J, Rose D, *et al.* Prospective case-control study of role of infection in patients who reconsult after initial antibiotic treatment for lower respiratory tract infection in primary care. *BMJ* 1997 ; 315(7117) : 1206-10.
75. Robertson AJ. Green sputum. *Lancet* 1952 ; 1(6697) : 12-5.
76. Heald A, Auckenthaler R, Borst F, *et al.* Adult bacterial nasopharyngitis: a clinical entity ? *J Gen Intern Med* 1993 ; 8(12) : 667-73.
77. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17 Suppl 6 : E1-59.
78. Prise en charge des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. 15^e conférence de consensus anti-infectieuse. In : SPLF/SPILF : 2006 ; Paris ; 2006.
79. Bushyhead JB, Wood RW, Tompkins RK, *et al.* The effect of chest radiographs on the management and clinical course of patients with acute cough. *Med Care* 1983 ; 21(7) : 661-73.
80. Hueston WJ. A comparison of albuterol and erythromycin for the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1991 ; 33(5) : 476-80.
81. Hueston WJ. Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis. *J Fam Pract* 1994 ; 39(5) : 437-40.
82. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, *et al.* Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000, 6(4) : 348-57.
83. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, *et al.* Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24(5 Suppl) : S58-61.
84. Halperin SA. The control of pertussis--2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007 ; 356(2) : 110-13.
85. Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, *et al.* Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002 ; 186(3) : 415-8.
86. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2(12) : 744-50.
87. Hallander HO. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis* 1999, 28 Suppl 2 : S99-106.
88. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, *et al.* Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995, 273(13):1044-1046.
89. He Q, Viljanen MK, Arvilommi H, *et al.* Whooping cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population. *JAMA* 1998 ; 280(7) : 635-7.
90. Grimprel E, Njamkepo E, Begue P, *et al.* Rapid diagnosis of pertussis in young infants : comparison of culture, PCR, and infant's and mother's serology. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997 ; 4(6) : 723-6.

91. Loeffelholz MJ, Thompson CJ, Long KS, *et al.* Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37(9) : 2872-6.
92. Hoppe JE. State of art in antibacterial susceptibility of *Bordetella pertussis* and antibiotic treatment of pertussis. *Infection* 1998 ; 26(4) : 242-6.
93. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, *et al.* Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough--a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984 ; 37(3) : 215-25.
94. Gennis P, Gallagher J, Falvo C, *e al.* Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults : guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989 ; 7(3) : 263-8.
95. Singal BM, Hedges JR, Radack KL. Decision rules and clinical prediction of pneumonia : evaluation of low-yield criteria. *Ann Emerg Med* 1989 ; 18(1) : 13-20.
96. Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, *et al.* Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990 ; 113(9) : 664-70.
97. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003 ; 138(2) : 109-18.
98. Metlay JP, Schulz R, Li YH, *et al.* Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997 ; 157(13) : 1453-9.
99. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, *et al.* Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987 ; 1(8534) : 671-4.
100. Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988 ; 1(8590) : 873-5.
101. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, *et al.* Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic ? *Arch Intern Med* 1999 ; 159(10) : 1082-7.
102. Gilbert VE. Detection of pneumonia by auscultation of the lungs in the lateral decubitus positions. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140(4) : 1012-6.
103. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia ? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997 ; 278(17) : 1440-5.
104. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001 ; 18(1) : 196-208.
105. Mayaud C, Fartoukh M, Prigent H, *et al.* Critical evaluation and predictive value of clinical presentation in out-patients with acute community-acquired pneumonia. *Med Mal Infect* 2006 ; 36(11-12) : 625-35.
106. Syrjala H, Broas M, Suramo I, *et al.* High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27(2) : 358-63.
107. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, *et al.* Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001 ; 56(2) : 109-14.
108. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, *et al.* Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004, 117(5):305-311.
109. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987, 81(2) : 133-9.
110. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, *et al.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989 ; 44(12) : 1031-5.
111. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, *et al.* Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984 ; 39(1) : 28-33.
112. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, *et al.* Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community : a European survey. *Eur Respir J* 1996 ; 9(8) : 1596-600.
113. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336(4) : 243-50.

114. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, *et al.* Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions : a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011 ; 171(15) : 1322-31.
115. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, *et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997 ; 278(23) : 2080-4.
116. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, *et al.* The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia : a prospective observational study. *Chest* 2003 ; 123(4) : 1142-50.
117. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, *et al.* Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004 ; 164(6) : 637-44.
118. Rein MF, Gwaltney JM, Jr, O'Brien WM, *et al.* Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978 ; 239(25) : 2671-3.
119. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975 ; 50(6) : 339-44.
120. Reed WW, Byrd GS, Gates RH, *et al.* Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996 ; 165(4) : 197-204.
121. Andreo F, Dominguez J, Ruiz J, *et al.* Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults. *Respir Med* 2006 ; 100(5) : 884-91.
122. Honore S, Trillard M, Ould-Hocine Z, *et al.* Contribution of urinary pneumococcal antigen detection combined with the research of legionella antigen for diagnosis of pneumonia in hospitalized patients. *Pathol Biol (Paris)* 2004 ; 52(8) : 429-33.
123. Ishida T, Hashimoto T, Arita M, *et al.* A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia : utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004 ; 10(6) : 359-63.
124. Stralin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, *et al.* Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42(8) : 3620-5.
125. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, *et al.* Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38(2) : 222-6.
126. Genne D, Siegrist HH, Lienhard R. Enhancing the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults using the urinary antigen assay (Binax NOW). *Int J Infect Dis* 2006 ; 10(2) : 124-8.
127. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001 ; 110(1) : 41-8.
128. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, *et al.* Diagnosis of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, or *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996 ; 24(1) : 7-14.
129. Vasoo S, Stevens J, Singh K. Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A/H1N1. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49(7) : 1090-3.
130. Faix DJ, Sherman SS, Waterman SH. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009, 361(7):728-729.
131. Ginocchio CC, Lotlikar M, Falk L, Arora S, Kowerska M, Bornfreund M, Manji R: Clinical performance of the 3M Rapid Detection Flu A+B Test compared to R-Mix culture, DFA and BinaxNOW Influenza A&B Test. *J Clin Virol* 2009, 45(2):146-149.
132. Ginocchio CC, Zhang F, Manji R, Arora S, Bornfreund M, Falk L, Lotlikar M, Kowerska M, Becker G, Korologos D *et al.*: Evaluation of multiple test methods for the detection of the novel 2009 influenza A (H1N1) during the New York City outbreak. *J Clin Virol* 2009, 45(3):191-195.
133. Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, *et al.* The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997 ; 157(1) : 47-56.

134. Fine MJ, Hough LJ, Medsger AR, *et al.* The hospital admission decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 1997 ; 157(1) : 36-44.
135. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003 ; 58(5) : 377-82.
136. Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia. *QJM* 2011 ; 104(10) : 871-9.
137. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, *et al.* Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010 ; 65(10) : 878-83.
138. Collini P, Beadsworth M, Anson J, *et al.* Community-acquired pneumonia: doctors do not follow national guidelines. *Postgrad Med J* 2007 ; 83(982) : 552-5.
139. Renaud B, Coma E, Labarere J, *et al.* Routine use of the Pneumonia Severity Index for guiding the site-of-treatment decision of patients with pneumonia in the emergency department : a multicenter, prospective, observational, controlled cohort study. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44(1) : 41-9.
140. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, *et al.* Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005 ; 143(12) : 881-94.
141. Choudhury G, Chalmers JD, Mandal P, *et al.* Physician judgement is a crucial adjunct to pneumonia severity scores in low-risk patients. *Eur Respir J* 2011 ; 38(3) : 643-8.
142. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, *et al.* Reasons why emergency department providers do not rely on the pneumonia severity index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49(10) : e100-108.
143. Roson B, Carratala J, Dorca J, *et al.* Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33(2) : 158-65.
144. Kruger S, Ewig S, Marre R, *et al.* Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J* 2008 ; 31(2) : 349-55.
145. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, *et al.* Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2008 ; 52(1) : 48-58 e42.
146. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine (Baltimore)* 2007 ; 86(2) : 103-11.
147. Ewig S, de Roux A, Bauer T, *et al.* Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004 ; 59(5) : 421-7.
148. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E, *et al.* Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48(4) : 377-85.
149. Phua J, See KC, Chan YH, *et al.* Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009 ; 64(7) : 598-603.
150. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M, *et al.* Pneumonia severity index Class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. 2007. *Chest* 2009 ; 136(5 Suppl) : e30.
151. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, *et al.* SMART-COP : a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47(3) : 375-84.
152. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Predicting the need for mechanical ventilation and/or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47(12) : 1571-4.
153. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, *et al.* Drug-resistant pneumococcal pneumonia: clinical relevance and related factors. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38(6) : 787-98.
154. Pallares R, Linares J, Vadillo M, *et al.* Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995 ; 333(8) : 474-80.

155. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(2) : 224-33.
156. Chiou CC. Does penicillin remain the drug of choice for pneumococcal pneumonia in view of emerging in vitro resistance? *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(2) : 234-7.
157. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000 ; 90(2) : 223-9.
158. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30(3) : 520-8.
159. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999 ; 341(4) : 233-9.
160. Perez-Trallero E, Garcia-Rey C, Martin-Sanchez AM, et al. Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46(8) : 2665-7.
161. Ho PL, Cheung TK, Kinoshita R, et al. Activity of five fluoroquinolones against 71 isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 49(6) : 1042-4.
162. Ho PL, Que TL, Chiu SS, et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995-2001. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10(7) : 1250-7.
163. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002 ; 346(10) : 747-50.
164. Perez-Trallero E, Marimon JM, Iglesias L, et al. Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9(9) : 1159-62.
165. Weiss K, Restieri C, Gauthier R, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33(4) : 517-22.
166. Ho PL, Yam WC, Cheung TK, et al. Fluoroquinolone resistance among *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone. *Emerg Infect Dis* 2001 ; 7(5) : 906-8.
167. Varon E, Houssaye S. Resistance of infectious agents involved in low respiratory tract infections in France. *Med Mal Infect* 2006 ; 36(11-12) : 555-69.
168. Gruneberg RN. Global surveillance through PROTEKT : the first year. *J Chemother* 2002 ; 14 Suppl 3 : 9-16.
169. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia : meta-analysis. *BMJ* 2005 ; 330(7489) : 456.
170. Shefet D, Robenshtock E, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 2 : CD004418.
171. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, et al. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995 ; 310(6991) : 1360-2.
172. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30(4) : 397-404.
173. Aubier M, Verster R, Regamey C, et al. Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26(6) : 1312-20.
174. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 337(13) : 874-80.
175. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999 ; 180(2) : 254-61.
176. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000 ; 283(8) : 1016-24.

177. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53(3) : 277-9.
178. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, *et al.* Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012 ; 156(7) : 512-24.
179. Lee N, Choi KW, Chan PK, *et al.* Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010 ; 65(6) : 510-5.
180. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, *et al.* Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. *BMC Infect Dis* 2012 ; 12 : 97.
181. Louie JK, Yang S, Acosta M, *et al.* Treatment With Neuraminidase Inhibitors for Critically Ill Patients With Influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55(9) : 1198-204.
182. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J, *et al.* Timing of oseltamivir administration and outcomes in hospitalized adults with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *Chest* 2011 ; 140(4) : 1025-32.
183. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, *et al.* Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia : implications for practice guidelines. *JAMA* 1998 ; 279(18) : 1452-7.
184. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, *et al.* Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999 ; 159(9) : 970-80.
185. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, *et al.* Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* : part II : antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest* 2011 ; 139(5) : 1172-85.
186. Ho PL, Cheng VC, Chu CM. Antibiotic resistance in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2009 ; 136(4) : 1119-27.
187. Burgess DS, Lewis JS, 2nd. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2000 ; 22(7) : 872-8.
188. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, *et al.* Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999 ; 159(21) : 2562-72.
189. Dudas V, Hopefl A, Jacobs R, *et al.* Antimicrobial selection for hospitalized patients with presumed community-acquired pneumonia: a survey of nonteaching US community hospitals. *Ann Pharmacother* 2000 ; 34(4) : 446-52.
190. Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS, *et al.* Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states : 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001 ; 119(5) : 1420-6.
191. Garcia Vazquez E, Mensa J, Martinez JA, *et al.* Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24(3) : 190-5.
192. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, *et al.* The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007 ; 30(3) : 525-31.
193. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, *et al.* Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 55(3) : 371-80.
194. Metersky ML, Ma A, Houck PM, *et al.* Antibiotics for bacteremic pneumonia : Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007 ; 131(2) : 466-73.
195. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Archives of internal medicine* 2001 ; 161(15) : 1837-42.
196. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, *et al.* Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36(4) : 389-95.

197. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, *et al.* Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004 ; 170(4) : 440-4.
198. Weiss K, Low DE, Cortes L, *et al.* Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J* 2004 ; 11(8) : 589-93.
199. Mufson MA, Stanek RJ. Revisiting combination antibiotic therapy for community-acquired invasive *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(2) : 304-6.
200. Dwyer R, Ortvqvist A, Aufwerber E, *et al.* Addition of a macrolide to a ss-lactam in bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25(8) : 518-21.
201. Aspa J, Rajas O, Rodriguez de Castro F, *et al.* Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006 ; 27(5) : 1010-9.
202. Leroy O, Saux P, Bedos JP, *et al.* Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005 ; 128(1) : 172-83.
203. Lodise TP, Kwa A, Cosler L, *et al.* Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007 ; 51(11) : 3977-82.
204. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, *et al.* Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2010 ; 36(4) : 612-20.
205. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, *et al.* Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Critical care medicine* 2007 ; 35(6) : 1493-8.
206. ECRIR G. Reducing the duration of antibiotic therapy in acute community-acquired pneumonia. *Rev Pneumol Clin* 2008 ; 64 : 3-7.
207. Dimopoulos G, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, *et al.* Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008 ; 68(13) : 1841-54.
208. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, *et al.* Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006 ; 332(7554) : 1355.
209. Tellier G, Niederman MS, Nusrat R, *et al.* Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 54(2) : 515-523.
210. Niederman MS, Chang JR, Stewart J, *et al.* Hospitalization rates among patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin vs clarithromycin: results from two randomized, double-blind, clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20(7) : 969-80.
211. Léophonte P, Choutet P, Gaillat J, *et al.* Efficacité comparée de la ceftriaxone dans un traitement de 10 jours vs un traitement raccourci de 5 jours des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte hospitalisé avec facteur de risque. *Med Mal Infect* 2002 ; 2002(32) : 369-81.
212. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, *et al.* Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006 ; 100(12) : 2129-36.
213. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, *et al.* Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20(4) : 555-63.
214. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, *et al.* Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011 ; 17(12) : 1852-8.
215. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, *et al.* Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004 ; 164(5) : 502-8.

216. Genne D, Sommer R, Kaiser L, *et al.* Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 ; 25(3) : 159-66.
217. Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, *et al.* Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39(12) : 1783-90.
218. Ramirez JA. Worldwide perspective of the quality of care provided to hospitalized patients with community-acquired pneumonia: results from the CAPO international cohort study. *Semin Respir Crit Care Med* 2005 ; 26(6) : 543-52.
219. Halm EA, Horowitz C, Silver A, *et al.* Limited impact of a multicenter intervention to improve the quality and efficiency of pneumonia care. *Chest* 2004 ; 126(1) : 100-7.
220. El Solh AA, Brewer T, Okada M, *et al.* Indicators of recurrent hospitalization for pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52(12) : 2010-5.
221. Stralin K, Sjoberg L, Holmberg H. Short-course beta-lactam treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38(5) : 766-7.
222. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, *et al.* Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174(1) : 84-93.
223. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, *et al.* Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 302(10) : 1059-66.
224. Long W, Deng XQ, Tang JG, *et al.* The value of serum procalcitonin in treatment of community acquired pneumonia in outpatient. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009 ; 48(3) : 216-9.
225. Benhamou D. Evaluating care in community acquired pneumonia. *Rev Mal Respir* 2007 ; 24(2) : 183-96.
226. Mittl RL, Jr, Schwab RJ, Duchin JS, *et al.* Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149(3 Pt 1) : 630-5.
227. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983 : a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q J Med* 1987 ; 62(239) : 195-220.
228. Jay SJ, Johanson WG, Jr, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975 ; 293(16) : 798-801.
229. Cadoz M, Prince-David M, Diop Mar I, *et al.* Epidemiology and prognosis of *Haemophilus influenzae* meningitis in Africa (901 cases). *Pathol Biol (Paris)* 1983 ; 31(2) : 128-33.
230. Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, *et al.* Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *J Infect Dis* 1983 ; 148(6) : 1136-59.
231. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, *et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991 ; 325(21) : 1453-60.
232. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, *et al.* Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1) : CD000422.
233. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, *et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003 ; 348(18) : 1747-55.
234. Huss A, Scott P, Stuck AE, *et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Cmaj* 2009 ; 180(1) : 48-58.
235. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Relevé épidémiologique hebdomadaire / Section d'hygiène du Secrétariat de la Société des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations 2008 ; 83(42) : 373-84.
236. Walters JA, Smith S, Poole P, *et al.* Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (11) : CD001390.
237. Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008 ; 47(10) : 1328-38.

238. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine* 2012 ; 30(30) : 4435-44.
239. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, *et al.* Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46(7) : 1015-23.
240. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, *et al.* Rationale and design of CAPITA : a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands journal of medicine* 2008 ; 66(9) : 378-83.
241. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, *et al.* The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med* 1995 ; 333(14) : 889-93.
242. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, *et al.* Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284(13) : 1655-63.
243. Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, *et al.* Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med* 2009 ; 361(13) : 1260-7.
244. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, *et al.* Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007 ; 25(1) : 154-60.
245. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, *et al.* The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994 ; 272(21) : 1661-5.
246. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, *et al.* Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007 ; 357(14) : 1373-81.
247. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, *et al.* Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12(1) : 36-44.
248. Margolis KL, Nichol KL, Poland GA, Pluhar RE: Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990, 264(9) : 1139-1141.
249. Hayward AC, Harling R, Wetten S, *et al.* Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents : cluster randomised controlled trial. *Bmj* 2006 ; 333(7581) : 1241.
250. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, *et al.* Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001 ; 357(9261) : 1008-11.
251. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, *et al.* Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 2004 ; 23(3) : 363-8.
252. Abrahamian FM, Deblieux PM, Emerman CL, *et al.* Health care-associated pneumonia: identification and initial management in the ED. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26(6 Suppl) : 1-11.
253. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31(4) : 1066-78.
254. Maruyama T, Gabazza EC, Morser J, *et al.* Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir Med* 2010 ; 104(4) : 584-92.
255. Troy CJ, Peeling RW, Ellis AG, *et al.* Chlamydia pneumoniae as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *JAMA* 1997 ; 277(15) : 1214-8.
256. Bebear C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae* : susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* 2011 ; 6(4) : 423-31.
257. Zhao F, Lv M, Tao X, *et al.* Antibiotic sensitivity of 40 *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant isolates from Beijing, China. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56(2) : 1108-9.
258. Yoo SJ, Kim HB, Choi SH, *et al.* Differences in the Frequency of 23S rRNA Gene Mutations in *Mycoplasma pneumoniae* between Children and Adults with Community-Acquired Pneumonia : Clinical Impact of Mutations Conferring Macrolide Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56(12) : 6393-6.

259. Okada T, Morozumi M, Tajima T, *et al.* Rapid Effectiveness of Minocycline or Doxycycline Against Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection in a 2011 Outbreak Among Japanese Children. *Clin Infect Dis* 2012.
 260. Uldum SA, Amberg P, Jensen JS. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* by recurrence and extended illness. *Ugeskr Laeger* 2012 ; 174(11) : 730-1.
 261. Corrales-Medina VF, Musher DM. Immunomodulatory agents in the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Infect* ; 63(3) : 187-99.
-