

L'ANTIBIOTHERAPIE D'URGENCE DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

CH. BRUN-BUISSON*

Les pneumopathies dites "communautaires" (CAP) demeurent extrêmement fréquentes, avec une prévalence estimée récemment à 15/1000 habitants aux Etats-Unis. Ces infections sont également la première cause de mortalité d'origine infectieuse, soulignant l'importance d'une prise en charge thérapeutique adaptée aussi précoce que possible. Fine et coll. ont ainsi récemment estimé, à partir d'une méta-analyse de 127 études portant sur plus de 33 000 malades, la mortalité globale à près de 14% des malades atteints, et celle des malades hospitalisés en réanimation à 36.5% [1].

Les questions d'actualité concernant l'approche thérapeutique dans cette pathologie relèvent de l'épidémiologie et du diagnostic, de la stratégie de prise en charge initiale (fonction de la gravité et du terrain) et des indications d'hospitalisation ou de traitement ambulatoire, et de l'impact des modifications écologiques et étiologiques sur les choix antibiotiques. L'impact sur la thérapeutique de l'étiologie et des évolutions des résistances, et des données épidémiologiques et pharmacodynamiques seront essentiellement abordées ici.

ETIOLOGIES ET DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES.

Le profil épidémiologique des pneumopathies a-t-il été modifié ces dernières années et ceci influence-t-il le traitement initial? Tout laisse à penser qu'il n'y a guère de modifications étiologiques dans le cadre des pneumopathies communautaires. Le pneumocoque reste l'agent principal des CAP chez les malades hospitalisés, dépassant généralement 50% des cas où une étiologie a pu être identifiée [2-9]. En fait, tout le problème vient des cas où l'étiologie n'a pu être identifiée, soit que les patients aient déjà reçu une antibiothérapie avant l'hospitalisation, soit qu'aucune étiologie ne puisse être mise en évidence avec les explorations usuelles. Ainsi, un diagnostic étiologique ne peut habituellement être obtenu que dans environ 50% à 75% des cas de CAP [3,9-12]. Une partie de ces infections non confirmées est attribuée à une origine virale. L'antibiothérapie sera donc empirique dans environ la moitié des cas, et le restera pendant une bonne partie du traitement dans un autre quart. Cette situation n'a guère été modifiée dans les dix dernières années, malgré l'affinement des techniques diagnostiques, notamment sérologiques; les techniques basées sur la

*Pr Christian Brun-Buisson, Service de Réanimation Médicale & Unité d'Hygiène-Prévention de l'Infection, Hôpital Henri Mondor, 94010 - Créteil, France

biologie moléculaire n'ont pas encore apporté de progrès substantiel en matière de diagnostic étiologique de routine, et dehors de quelques cas particuliers, mais leur utilisation pourrait permettre à l'avenir un diagnostic rapide de certaines infections spécifiques [13].

L'empirisme de la prescription thérapeutique (au moins initiale) est donc quasi-constant en matière de pneumopathie communautaire. Deux situations permettent cependant de sortir de l'empirisme total: le cas où une expectoration possible permet de recueillir un crachat où l'examen direct (plus que les cultures) permet de reconnaître la présence de cocci à Gram positif encapsulés évocateurs de pneumocoques, ou de petits coccobacilles à Gram négatif évoquant un *Haemophilus* [14,15], et le cas des malades porteurs de déficit immunitaire où le lavage alvéolaire, permet souvent d'identifier un pathogène parmi les nombreuses bactéries, virus et champignons potentiellement impliqués dans ce contexte particulier [16-18].

En pratique, l'examen direct de l'expectoration reste d'un apport substantiel pour confirmer une suspicion clinique de pneumococcie [14,15], et éventuellement d'infection à hémophiles, sous réserve que les patients n'aient pas reçu d'antibiothérapie avant l'examen. Cet examen simple reste très utile dans tous les cas, notamment dans les pneumopathies sévères où l'on craint les conséquences possibles sur l'oxygénation d'examen plus invasifs, per-fibroscopiques, alors que les hémocultures ne sont utiles que dans les pneumopathies sévères [15]. Dans une revue récente de la littérature, Bartlett et Mundy recommandent d'effectuer chez tous les patients un examen direct et culture des expectorations, ainsi que des sérologies de *Legionella pneumophila* et *Mycoplasma pneumoniae* [2]. Cette opinion diffère des recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) qui ne recommande pas la pratique systématique de tests sérologiques dans les cas habituels, mais seulement pour confirmer rétrospectivement un diagnostic suspecté cliniquement, au besoin pour des enquêtes épidémiologiques [19].

La fréquence des co-infections parmi les malades atteints de pneumopathie communautaire a été récemment soulignée [20]. Les co-infections à pneumocoques et *Legionella* ou *Haemophilus* et staphylocoques dorés, ou encore à flore mixte aéro-anaérobie, sont connues depuis la réalisation des ponctions transtrachéales et brossages télescopiques protégés [21] mais leur fréquence ne dépasse pas habituellement 10% à 15% des cas. Récemment, Lieberman et coll. [20] ont trouvé qu'un tiers parmi 346 patients consécutifs avaient une co-infection, dont la majorité était une association entre un pyogène classique et un germe atypique (légionelle, *Chlamydiae*, mycoplasme). Il est possible que ces données correspondent en partie à des situations de micro-épidémies locales d'infections à germes atypiques, compliquées de surinfection bactérienne avec les germes usuels, tels que l'on peut en voir également compliquant les infections virales [22]. La question de savoir si les deux partenaires de l'infection doivent être traités simultanément dans ce cas ou si seul le traitement de la surinfection bactérienne est nécessaire, reste cependant actuellement en suspens.

LES MODIFICATIONS DE SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES INFLUENCENT-ELLES LE TRAITEMENT?

Il est certain que l'utilisation, parfois très répandue, des macrolides en milieu extra-hospitalier a conduit à une augmentation de la résistance à ces produits, atteignant actuellement 30 à 40% des souches isolées en ville, mais de façon variable suivant les pays. Ces produits ne sont donc souvent plus utilisables en première intention pour les pneumopathies communautaires lorsqu'un pneumocoque est suspecté, dans les pays à forte prévalence de résistance [23]. En revanche, l'émergence et la diffusion internationale des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) chez les pneumocoques pose paradoxalement moins de problèmes pratiques - du moins pour l'instant - du fait du bas niveau de résistance des souches, dont la grande majorité reste accessible à un traitement par les bêta-lactamines [24]; cependant, la résistance oblige à un choix sélectif des produits les plus actifs (amoxicilline) contre les pneumocoques et exclut certains autres (comme les céphalosporines orales), et conduit ainsi à préconiser des doses élevées (1 g x 3 d'amoxicilline) [23]. Dans ces conditions, les traitements par bêta-lactamines classiques donnent des résultats aussi bons dans cette pathologie que d'autres traitements plus actifs *in vitro*, mais plus coûteux, tels les céphalosporines de troisième génération [24]. On peut s'aider, dans le choix de la stratégie thérapeutique, de l'évaluation de facteurs de risque de souches de PSDP (hospitalisation préalable de <3 mois, prise récente d'antibiotiques, séropositivité HIV).

QUELLES SONT, EN PRATIQUE, LES APPROCHES THERAPEUTIQUES?

Dans une optique empirique, trois éléments principaux guident le choix thérapeutique:

les antécédents et le terrain sur lequel survient l'infection, sa gravité (propre et liée à la pathologie sous-jacente), et les circonstances épidémiologiques (contexte épidémique, mode de survenue et lieu d'acquisition de l'infection). En pratique, la gravité et le terrain sont des éléments déterminants au sens où une infection de gravité modérée ou faible peut être traitée en ambulatoire, ce qui limite certains choix, alors qu'une infection potentiellement sévère sera traitée en milieu hospitalier, avec un choix plus large et des possibilités d'adaptation thérapeutique plus aisées, mais une moindre marge d'erreur pour le traitement initial.

1) Dans les infections de gravité modérée ou faible, sans facteur de risque particulier identifié, le traitement de première intention est une pénicilline, de préférence l'amoxicilline per os (3g/j) lorsque qu'un pneumocoque paraît assez ou très vraisemblable; lorsqu'une infection à germe atypique paraît le plus probable, un macrolide peut être administré en première intention [23]. Une réévaluation doit être effectuée à 48h - 72 h afin de réajuster le traitement éventuellement en fonction de l'évolution clinique.

2) Dans les infections sévères, ou avec facteurs de risque particuliers identifiés, l'amoxicilline reste indiquée en première intention (3g/j) dans tous les cas, après au moins la réalisation d'hémocultures et d'un examen direct des expectorations ou d'un autre prélèvement des sécrétions bronchiques. L'adjonction d'un macrolide (ou éventuellement d'une

fluoroquinolone) est envisagée lorsqu'une infection à germe "atypique" paraît également vraisemblable, et/ou en cas de facteur de risque de légionellose connu, tel que corticothérapie ou autre déficit de l'immunité cellulaire, tabagisme important, ou exposition à une source épidémique). Il n'y a pas de supériorité établie des fluoroquinolones sur les macrolides dans les pneumopathies à germes "atypiques". Les produits actuellement disponibles de cette famille n'ont pas d'indication à notre sens dans le traitement empirique des CAP, hormis le cas des immunodéprimés, pour des raisons éventuelles d'élargissement du spectre. Lorsqu'il s'agit d'un malade porteur d'une bronchopathie chronique, il convient de couvrir *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* en utilisant une association amoxicilline-inhibiteur de bêta-lactamase (en raison de la fréquence élevée des souches sécrétrices de bêta-lactamases), sauf données contraires de l'examen direct des crachats.

3) Cas particuliers: ceux-ci concernent les malades ayant des facteurs de risques particuliers, potentiellement associés à une ou plusieurs étiologies spécifiques:

- Le cas le plus fréquent à considérer est celui des *pneumopathies d'inhalations*, fréquentes chez les malades de neurologie, ayant des anomalies fonctionnelles du carrefour pharyngo-laryngé, ou ceux ayant eu des troubles de conscience. Il s'agit de pneumopathies alvéolaires plus ou moins systématisées, touchant préférentiellement la base pulmonaire droite, ou bilatérales (mais aussi parfois les sommets suivant la position du malade lors du trouble de conscience) [25]. Les pathogènes impliqués sont des anaérobies de la flore oropharyngée, notamment à Gram positif, habituellement sensibles aux bêta-lactamines "standard" (pénicilline, amoxicilline). Ce n'est qu'en cas de pathologie digestive associée ou d'infection survenant en cours d'hospitalisation (ou après antibiothérapie) qu'il peut y être rencontré des germes anaérobies à Gram négatif, résistants à la pénicilline, ou des entérobactéries [26]. Dans cette deuxième situation, il est préférable de recourir à l'association amoxicilline-ac.clavulanique, plutôt qu'à l'amoxicilline seule. De plus, les malades comateux sont fréquemment colonisés et infectés par des staphylocoques dorés, qui sont une cause fréquente (et importante par sa gravité potentielle) de pneumopathie dans ce cas particulier [27], comme chez les malades diabétiques et dans les suites d'infection grippale.

- Les malades éthyliques sont à risque plus élevé de colonisation par des entérobactéries, et sont une des seules populations, avec les malades âgés et institutionnalisés, dans laquelle on rencontre en pratique des pneumopathies "communautaires" à klebsielle ou colibacille, volontiers plurimicrobiennes, et souvent dans un contexte d'inhalation probable et/ou d'infection ORL associée [28]. Une céphalosporine de deuxième ou troisième génération active sur les germes anaérobies et les pneumocoques parfois associés est indiquée dans les pneumopathies sévères sur ce terrain.

- les malades âgés de plus de 65 ans (ou plutôt 75 ans), notamment lorsqu'ils sont dépendants d'aide, sont également à risque d'infection par les bacilles à Gram négatif entérobactéries.

- les infections à *Pseudomonas* sont rares dans ce cadre; elles se rencontrent exclusivement chez les malades ayant d'importantes anomalies bronchiques

(bronchiectasies ou mucoviscidose) et ayant été soumis à une antibiothérapie antérieurement.

QUELLES EST LA STRATEGIE DE SURVEILLANCE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT?

Il convient tout d'abord de rappeler que l'évolution spontanée des pneumopathies est normalement prolongée sur plusieurs semaines. L'amélioration est lente sous traitement. Les signes radiologiques ne s'amendent habituellement qu'après deux à trois semaines d'évolution après traitement dans les infections sévères. La fièvre peut persister pendant 4 à 5 jours dans les infections à pneumocoque sans que cela ne constitue un signe d'échec [2]. Ainsi, il faut savoir se retenir de changements antibiotiques intempestifs, trop souvent pratiqués en milieu hospitalier, mais qui ne sont que le résultat de l'impatience des médecins alors que le patient s'améliore lentement. En revanche, une surveillance répétée de l'évolution sous traitement empirique initial, essentiellement basée sur l'évolution du syndrome infectieux, est indispensable pour juger du bien-fondé de celui-ci et décider éventuellement de pratiquer des examens complémentaires (prélèvements fibroscopiques dirigés, sérologies complémentaires) pour confirmer une étiologie initialement non suspectée. De façon non exceptionnelle, cette surveillance peut amener à faire reconsidérer le diagnostic d'infection pulmonaire au profit d'autres affections telles qu'embolie pulmonaire, atélectasie, pathologie interstitielle pulmonaire).

Bibliographie

1. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J. A. M. A.* **1996**; 275: 134-141.
2. Bartlett J.G. & Mundy L.M. Community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **1995**; 333: 1618-1624.
3. MacFarlane J.T., Finch R.G., Ward M.J. & MacRae A.D. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet.* **1982**; ii: 255-258.
4. Dorff G.J., Rytel M.W., Farmer S.G. & Scanlon G. Etiologies and characteristic features of pneumonias in a municipal hospital. *Am. J. Med. Sci.* **1973**; 266: 349-358.
5. Fick R.B. & Reynolds H.Y. Changing spectrum of pneumonia - News media creation or clinical reality? *Am. J. Med.* **1983**; 74: 1-8.
6. Rello J., Rodriguez R., Jubert P., Alvarez B. & the Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: Epidemiology and prognosis. *Clin. Infect. Dis.* **1996**; 23: 723-728.
7. Bates J.H., Campbell D., Barron A.L., et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest.* **1992**; 101: 1005-1012.
8. Pachon J., Prados M.D., Capote F., Cuello J.A., Garnacho J. & Verano A.

- Severe community-acquired pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**; *142*: 369-373.
9. Rello J., Quintana E., Austina V., Net A. & Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest.* **1993**; *103*: 232-235.
10. Woodhead M.A., MacFarlane J.T., McCracken J.S., Rose D.H. & Finch R.G. Prospective study of the etiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet.* **1987**; *i*: 671-674.
11. Moine P., Verken J.B., Chevret S., Chastang C. & Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognostic factors. *Chest.* **1994**; *105*: 1487-1495.
12. Torres A., Serra-Battles J., Ferrer A., et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1991**; *144*: 312-318.
13. Schluger N.W. & Rom W.N. The polymerase chain reaction in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**; *152*: 11-16.
14. Boerner D.F. & Zwadyk P. The value of the sputum Gram's stain in community-acquired pneumonia. *J. A. M. A.* **1982**; *247*: 642-645.
15. Levy M., Dromer F., Brion N., Leturdu F. & Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest.* **1988**; *92*: 43-48.
16. Cook D.J., Brun-Buisson C., Guyatt G.H. & Sibbald W.J. Evaluation of new diagnostic technologies: bronchoalveolar lavage and the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* **1994**; *22*: 1314-1322.
17. Kahn F.W. & Jones J.M. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J. Infect. Dis.* **1987**; *155*: 862-869.
18. Mundy L.M., Auwaerter P.G., Oldach D., et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**; *152*: 1309-1315.
19. Niederman M.S., Bass J.B.J., Campbell G.D., et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1993**; *148*: 1418-1426.
20. Lieberman D., Shaeffer F., Boldur I., Horowitz S. & Friedman M.G. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one-year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax.* **1996**; *51*: 179-184.
21. Wimberley N.W., Faling L.J. & Bartlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy

technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1979**; 119: 337-343.

22. Dowell S.F., Anderson L.J., Gary H.E., Jr, et al. Respiratory syncytial virus is an important cause of community-acquired lower respiratory tract infection among hospitalized adults. *J. Infect. Dis.* **1996**; 174: 456-462.

23. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 4 Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse: Les infections des voies respiratoires. *MMI.* **1991**; 21: 1-8.

24. 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: 474-480.

25. Finegold S.M. Aspiration pneumonia. *Rev. Infect. Dis.* **1991**; 13 (Suppl 9): S737-S745.

26. Mier L., Dreyfuss D., Darchy B., et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia?. A prospective evaluation using protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med.* **1993**; 19: 279-284.

27. Rello J., Quintana E., Ausina V., Puzo C., Net A. & Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**; 142: 1320-1324.

28. Mackowiak P.A., Martin R.M., Jones S.R. & Smith J.W. Pharyngeal colonization by Gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch. Intern. Med.* **1978**; 138: 1224-1227.