

Conférences d'actualisation 2000, p. 685-702.
© 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR

Prise en charge d'une pneumopathie communautaire grave

P. Seguin, Y. Mallédant

Service de réanimation chirurgicale, CHRU Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France

POINTS ESSENTIELS

- Il n'y a pas de définition précise de la sévérité d'une pneumopathie communautaire.
- Sixième cause de mortalité aux États-Unis toutes étiologies confondues, les pneumopathies communautaires graves sont responsables d'une mortalité de 35 à 40 %.
- Dans les formes sévères, le diagnostic étiologique est obtenu dans environ 60 % des cas.
- Il n'existe pas de critère clinique, biologique ou radiologique permettant de préciser, à l'échelon individuel, l'agent causal d'une pneumopathie.
- Plus de 75 % des étiologies des pneumopathies communautaires sévères sont représentées par : *Streptococcus pneumoniae* (33 %), les bacilles à Gram négatif (17 %), *Staphylococcus* sp (10 %), *Legionella pneumophila* (9 %) et *Haemophilus influenzae* (9 %).
- Urgence thérapeutique, l'antibiothérapie empirique doit prendre en compte le pneumocoque et couvrir les agents pathogènes les plus souvent responsables. Elle fait appel à une bithérapie :  lactamine-macrolide ou fluoroquinolone.
- En France, la résistance du pneumocoque vis-à-vis de la pénicilline G est en augmentation constante et s'étend de façon parallèle aux autres antibiotiques.
- L'efficacité thérapeutique du traitement antibiotique doit être réévalué à la 48-72^e heure.

Les pneumopathies communautaires (PC) sont l'une des pathologies infectieuses les plus fréquentes. Ainsi, aux États-Unis, elles représentent annuellement 2 à 3 millions de cas, un coût économique de 23 milliards de dollars ; elles sont responsables de 45 000 décès soit la sixième cause de mortalité, toutes étiologies confondues, et la première cause infectieuse [1] [2]. Si la grande majorité est traitée en ambulatoire, environ 26/10 000 habitants requièrent une prise en charge hospitalière ; cette incidence est proche de 1/100 chez les plus de 65 ans [2]. N'étant pas soumises à une déclaration obligatoire, les PC ont en France une incidence mal connue ; elles sont estimées entre 300 à 800 000 par an, dont 130 000 pneumonies à pneumocoque. Si la mortalité attribuable au PC est faible chez les patients ambulatoires (< 1 %), elle atteint près de 40 % chez ceux admis en réanimation (extrêmes 22-57 %) [3].

DIAGNOSTIC POSITIF : RECONNAÎTRE LA PNEUMOPATHIE

Il repose classiquement sur la conjonction de signes cliniques d'affection respiratoire basse (toux, expectoration, dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires en foyer ou diffus) et de signes généraux d'infection (fièvre, sueurs, céphalées, myalgies ou arthralgies, mal de gorge ou rhume) [4] [5]. Malheureusement, ni la présence de ces différents symptômes et signes cliniques, ni l'histoire clinique ne permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de pneumopathie [6]. Le cliché thoracique est habituellement considéré comme l'examen de référence en termes de diagnostic. Il permet de visualiser une ou plusieurs opacités parenchymateuses, mais aussi de repérer les complications (épanchement pleural, excavation) ; il possède une valeur pronostique, l'atteinte d'un lobe témoigne de la sévérité de l'affection [3] [7]. Son interprétation est néanmoins difficile en l'absence de cliché de référence chez les patients aux antécédents respiratoires. De plus, il peut être normal à la phase initiale [5] et son analyse par des observateurs indépendants révèle des discordances d'interprétation. Ainsi, dans une étude chez 282 patients atteints d'une PC, l'accord entre deux radiologues quant à la présence ou l'absence d'infiltrat était respectivement de 80 et 6 % [8].

Le motif d'admission en réanimation est en premier lieu l'insuffisance respiratoire. Plus de 60 % des patients vont nécessiter une ventilation mécanique, mais le diagnostic est parfois trompeur, masqué par des signes extrarespiratoires : neurologiques (confusion, trouble de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma) observés chez environ 37 % des patients ou encore circulatoires de type septique dans près de 21 % des cas (tableau I).

DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ

Il n'existe pas de définition clairement établie de la sévérité d'une pneumopathie communautaire ; de ce fait, il est communément admis qu'il s'agit d'une pneumopathie nécessitant une hospitalisation en réanimation. La subjectivité d'une telle définition a conduit les Sociétés Savantes

de diverses spécialités à proposer des critères cliniques et/ou paracliniques devant faire envisager une admission en réanimation. Pour l'*American Thoracic Society* (ATS), la présence de l'un des huit critères présentés dans le [tableau II](#) doit inciter à une telle attitude [7]. Pour la *British Thoracic Society* (BTS), la gravité se limite à la présence d'au moins deux des critères suivants : fréquence respiratoire $> 30 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$, pression artérielle diastolique $< 60 \text{ mmHg}$ et/ou urée $> 7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; l'admission en réanimation étant quant à elle conditionnée à l'observation complémentaire d'un des éléments suivants : $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 48 \text{ mmHg}$, troubles de la conscience, arrêt cardiaque ou respiratoire, état de choc [9]. La pertinence de la définition proposée par l'ATS a été récemment remise en cause par une étude prospective, chez 395 patients hospitalisés pour pneumopathie dont 64 en réanimation [10]. Si elle apparaît sensible (98 %), la spécificité est faible (32 %) et les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 24 et 99 %. De telles constatations ont conduit les auteurs à « remodeler » les facteurs de l'ATS, afin d'en améliorer la spécificité (94 %) sans en altérer la sensibilité (78 %), les valeurs prédictives positive et négative étant alors respectivement de 75 et 95 % ([tableau III](#)) [10]. Plus récemment la Société européenne et les Sociétés d'infectiologie et de pneumologie de langue française ont édité leurs propres critères d'admissibilité [11] [12]. Largement inspirés de ceux de l'ATS et enrichis, ils n'ont cependant pas été validés ([tableau II](#)).

Tableau I. Différentes études effectuées en réanimation concernant les pneumopathies sévères.

	(n)	Type d'étude	Pays d'origine	Diagnostic étiologique (%)	Ventilation mécanique (%)	Choc septique (%)	Troubles neurologiques (%)	Mortalité (%)
Ortqvist et al. 1985 [16]	53	R	Suède	53	58	-	-	25
Woodhead et al. 1985 [17]	50	R	GB	82	88	-	-	54
Sörensen et al. 1986 [18]	30	R	Suède	50	78	17	-	47
Feldman et al. 1989 [19]	73	R	Afrique du Sud	78	86	23	-	53
Mal et al. 1989 [20]	50	P	France	80	34	-	-	12
Pachon et al. 1990 [21]	67	P	Espagne	48	-	21	36	21
Torres et al. 1991 [22]	92	P	Espagne	52	61	11	-	22
BTS 1992 [23]	60	R	GB	58	88	23	30	48
Rello et al. 1993 [24]	58	P	Espagne	60	72	10	9	22
Moine et al. 1994 [25]	132	P	France	72	55	27	54	24
Almirall et al. 1995 [26]	58	P	Espagne	41	-	28	-	-
Leroy et al. 1995 [27]	299	R	France	66	17	15	-	28
Baziz et al. 1995 [28]	101	P	France	85	81	17	-	28
Olaechea et al. 1996 [29]	262	P	Espagne	41	-	-	-	-
Ruiz et al 1999 [15]	89	P	Espagne	53	57	36	57	29

Total	1 474		60	64	21	37	32
P : prospectif ; R : rétrospectif.							

Un score a été calculé à partir de 19 variables, permettant d'attribuer le patient à l'une des cinq classes ayant chacune leurs risques propres de décès ([tableau IV](#)) ([tableau V](#)) [13]. Pour les classes I à IV (score < 130) la mortalité était inférieure à 10 % ; elle augmentait de façon drastique pour la classe V (de 27 à 31 %). Bien que cette étude n'évalue pas de façon spécifique les pneumopathies sévères, ces résultats suggèrent que les patients ayant un score > 130 soient hospitalisés en réanimation Cette étude a été rétrospectivement validée sur une cohorte de plus de 38 000 patients et prospectivement sur 2 287 patients [13].

Tableau II. Critères définissant la sévérité d'une pneumopathie communautaire et devant faire envisager une admission en réanimation.

ATS (1993)	ESCAP (1998) SPLF et SPILF (1999)
Au moins 1 des critères suivants :	Au moins 1 des critères suivants :
FR > 30 c · min ⁻¹	
PaO ₂ /FIO ₂ < 250	
Nécessité de ventilation mécanique	
Pneumopathie bilatérale ou intéressant plusieurs lobes ou majoration des opacités d'au moins 50 % en 48 heures	
Choc	IDEM
- PAS < 90 mmHg	
- PAD < 60 mmHg	
Amines vasoactives > 4 heures	
Diurèse horaire < 20 mL · h ⁻¹	
	+
	Critère métabolique ou hématologique
	- pH < 7,2
	- CIVD
	- Insuffisance rénale aiguë/dialyse

Autres défaillances d'organes (sans précision)

ATS : *American thoracic society*. ESCAP : *European study on community acquired pneumonia*. SPLF : Société de pneumologie de langue française. SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française.

Enfin, à côté des facteurs cliniques, biologiques ou de terrain, l'infection à pneumocoque ou à bacilles à Gram négatif (BGN), dont *Pseudomonas aeruginosa*, a été retrouvée comme facteur indépendant de sévérité [14]. Mais, la même équipe, dans une étude cas témoins, ne mettait pas en évidence une telle association [15].

Tableau III. Critères de gravité de l'American thoracic society, modifié par Ewig et al. [10].

Critères mineurs	Critères majeurs
Deux critères mineurs ou 1 critère majeur définissent une pneumopathie communautaire sévère	
- PAS < 90 mmHg	- Ventilation mécanique
- Plus de 2 lobes pulmonaires atteints	- Choc septique
- PaO ₂ /FIO ₂ < 250	

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Données épidémiologiques

De nombreuses études se sont intéressées à l'épidémiologie des pneumopathies sévères [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]. Lorsque regroupées sur les 15 dernières années, le pneumocoque reste l'agent causal le plus fréquemment isolé (33 %), les BGN venant en deuxième position (17 %) ; parmi les BGN, prédominent *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Une mention particulière doit être portée à *Pseudomonas aeruginosa*, isolé de façon préférentielle chez les patients porteurs d'une dilatation des bronches ou d'une bronchite chronique. De façon surprenante, *Staphylococcus* sp arrivent en troisième position (10 %) juste devant *Legionella pneumophila* et *Haemophilus influenzae* qui représentent chacun 9 % des étiologies ; ceci peut s'expliquer par le poids d'une étude, dans laquelle les staphylocoques isolés (55/90) sont possiblement en rapport avec un biais de recrutement [27]. Par ailleurs, l'incidence de *Legionella pneumophila* varie beaucoup d'une étude à l'autre, la localisation géographique (Espagne) étant un élément majeur [21] [22] [29] (tableau VI).

Tableau IV. Arbre décisionnel permettant d'identifier les patients à faible risque de décès (Classe I), d'après Fine et al [13].

--

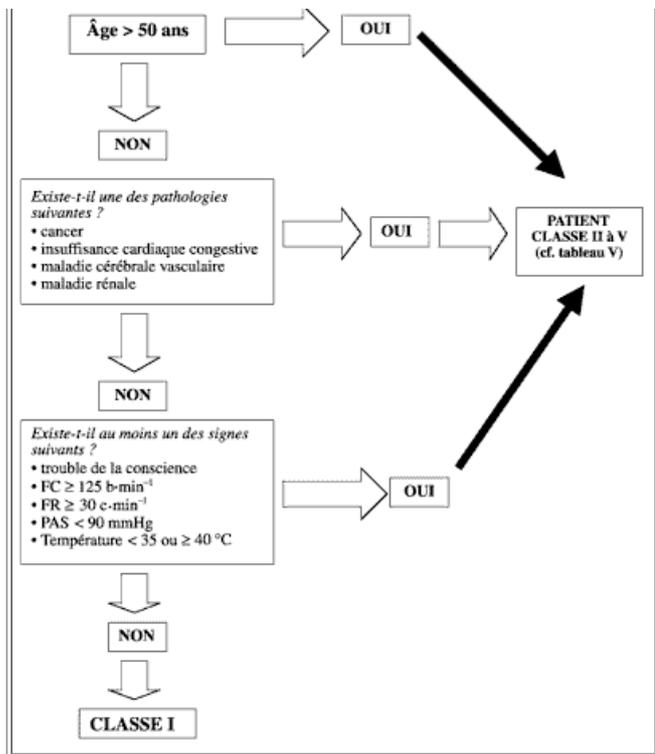


Tableau V. Variables permettant de calculer le score de Fine [13].

Homme	Âge
Femme	Âge (-10)
Institutionnalisé	+ 10
Cancer	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébrale vasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
Trouble de la conscience	+ 20
FC $\geq 125 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$	+ 10
FR $\geq 30 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$	+ 20
PAS < 90 mmHg	+ 20

	Température < 35° ou 40 °C	+ 15			
	pH < 7,35	+ 30			
	Urée 11 mmol · L ⁻¹	+ 20			
	Sodium < 130 mmol · L ⁻¹	+ 20			
	Glycémie 14 mmol · L ⁻¹	+ 10			
	Hématocrite < 30 %	+ 10			
	PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10			
	Épanchement pleural	+ 10			
	Total				
CLASSE	I	II	III	IV	V
Points	-	70	71-90	91-130	> 130
Réanimation %	4,3	4,3	5,9	11,4	17,3
Mortalité %	0,1	0,6	0,9	9,3	27,0

Ces étiologies représentent plus de 75 % de bactéries isolées en réanimation. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* sp ou encore *Coxiella burnetii* ont un rôle modeste. Les virus (3,6 %) sont peut-être sous-estimés car non systématiquement recherchés.

L'épidémiologie de ces pneumopathies est sensiblement différente de celles de moindre gravité où *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* et autres atypiques, sont plus fréquemment isolés. A contrario, les BGN sont deux à trois fois plus représentés dans les pneumopathies sévères [30].

Enfin, il faut souligner que le diagnostic étiologique n'est apporté que dans environ 60 % des cas (extrêmes : 41-82 %). Le caractère multimicrobien n'est pas inhabituel, bien que très diversement rapporté dans la littérature et l'infection à un pathogène « usuel » n'exclut pas la responsabilité d'un copathogène « atypique » (*Légionelle*, *Chlamydia* sp, mycoplasme, fièvre Q, virus) [15] [31].

Tableau VI. Données épidémiologiques de 15 études sur les pneumopathies sévères.

	Germes (n)	Streptococcus pneumoniae	Legionella pneumophila	Haemophilus influenzae	Autres BGN	Staphylococcus spp	Mycoplasma pneumoniae	Chlamydia spp	Coxiella burnetii	Virus	> 1 germe
Ortqvist et al. 1985 [16]	26	15	0	0	0	1	3	2	-	6	0
Woodhead et al. 1985 [17]	41	16	15	0	0	5	1	-	-	2	0

Sörensen et al. 1986 [18]	15	3	3	0	3	1	2	1	-	2	1
Feldman ¹ et al. 1989 [19]	57	26	0	0	28 ²	3	0	-	-	-	0
Mal et al. 1989 [20]	51	13	3	12	10 ³	2	0	0	-	2	9
Pachon et al. 1990 [21]	34	12	7	2	6	1	0	0	0	1	1
Torres et al. 1991 [22]	48	14	13	0	9 ⁴	0	6	0	0	-	0
BTS 1992 [23]	39	11	7	7	2	3	4	0	0	5	10
Rello et al. 1993 [24]	36	13	8	0	4	0	0	0	0	1	1
Moine et al. 1994 [25]	104	43	4	14	14	5	1	1	2	7	9
Almirall et al. 1995 [26]	24	10	5	1	4 ⁵	0	0	1	0	1	0
Leroy et al. 1995 [27]	260	80	0	26	55	57	2	5	0	-	52
Baziz et al. 1995 [28]	96	25	5	13	22	10	2	4	-	-	9
Olaechea et al. 1996 [29]	111	30	21	10	8	10	8	4	0	5	4
Ruiz et al. 1999 [15]	65	21	2	5	9 ⁶	2	3	6	6	5	13
<i>Total n (%)</i>	<i>1 007</i>	<i>332 (33)</i>	<i>93 (9)</i>	<i>90 (9)</i>	<i>174 (17)</i>	<i>100 (10)</i>	<i>32 (3)</i>	<i>24 (2)</i>	<i>9 (1)</i>	<i>37 (4)</i>	

¹ Inclusion uniquement de pneumopathie lobaire ; ² dont 23 *Klebsiella* sp ; ³ dont 3 *Pseudomonas aeruginosa* ; 4 dont 5 *Pseudomonas aeruginosa* ; ⁵ dont 4 *Pseudomonas aeruginosa* ; ⁶ dont 3 *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnostic clinique et radiologique d'orientation étiologique

Il était classique de différencier et d'opposer présentations clinique et radiologique des pneumopathies dites « typiques » (infection bactérienne dont pneumocoque) et « atypiques » (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella*, et virus). Une telle dichotomie aux implications thérapeutiques séduisantes est largement remise en question [32] [33] [34] [35]. Ainsi, ont été comparées les caractéristiques cliniques et biologiques des pneumopathies à pneumocoque, à *Legionella* et à mycoplasme. Bien que certaines données soient plus fréquemment observées dans un groupe par rapport à (aux) un autre(s), elles n'étaient pas suffisamment discriminantes et pertinentes pour pouvoir guider judicieusement l'antibiothérapie initiale à l'échelon individuel [32]. Ainsi, la présence d'une confusion, d'une encéphalopathie, d'une toux sèche ou encore de diarrhée, considérées comme des symptômes évocateurs d'une légionellose étaient aussi fréquemment présents lors de pneumopathies à pneumocoque ; le même constat était fait pour les anomalies du bilan hépatique (cytolyse) ou les caractéristiques radiologiques [33] [34]. Dans une série récente comparant Légionellose et pneumopathie d'autres étiologies, la présence d'une diarrhée et d'une augmentation des CPK apparaissaient comme facteurs prédictifs d'une maladie des légionnaires en analyse multivariée. Malheureusement, ces deux signes étaient absents dans respectivement 75 et 68 % des cas de légionellose, limitant ainsi considérablement l'intérêt pratique [34]. De même, d'autres auteurs ne retrouvaient pas de différence suffisamment pertinente dans les paramètres cliniques et biologiques entre pneumopathies à pneumocoque et à *Chlamydia* sp [35].

Moyens diagnostiques

Examen des crachats

L'intérêt de cet examen est sujet à controverses depuis plus de 20 ans. Sa réalisation et son interprétation sont émaillées d'un certain nombre de contraintes.

Il doit être obtenu à partir d'une toux profonde. En pratique, environ un tiers des patients est incapable de fournir un matériel adéquat [36]. Lorsque les crachats parviennent, au-delà de la deuxième à la cinquième heures au laboratoire pour y être analysé, la performance de l'examen est moindre en raison d'une prolifération de la flore résidente.

Des critères cytologiques, variables d'une étude à l'autre, sont nécessaires pour une interprétation pertinente de la culture. Si la présence de plus de 25 polynucléaires neutrophiles (PNN) par champ (x 100) est unanimement recommandée [2] [7] [12] [37], le nombre de cellules épithéliales au-delà duquel une contamination oropharyngée est à craindre est variable, dans un rapport de 1 à 5 [7] [37]. La présence de moins de 10 cellules épithéliales par champ est la valeur la plus souvent rapportée et apparaît comme la plus pertinente [2] [11] [12]. Au-delà de ce seuil, le nombre moyen de bactéries différentes isolées augmentait de 2 à 4 [37]. De ce fait, les prélèvements ne répondant pas à ces critères cytologiques stricts (> 25 PNN, < 10 cellules épithéliales) ne doivent pas être utilisés.

L'examen direct est à interpréter avec beaucoup de prudence. Ainsi, dans un collectif récent portant sur la valeur du Gram dans les PC à pneumocoque, sensibilité et spécificité variaient considérablement d'une étude à l'autre, s'étendant respectivement de 15 à 100 % et 11 à 100 %... [36].

En l'absence de critères cytologiques, cet examen garde toute sa valeur en cas d'isolement d'une mycobactérie, de *Legionella* ou de *Pneumocystis carinii*.

Hémocultures

Il s'agit d'un examen faiblement sensible, de 10 à 27 % en réanimation, mais très spécifique (99 %) ; la présence d'une antibiothérapie préalable au prélèvement diminue encore la sensibilité [21] [24] [25] [28].

Sérologies

Sans utilité à la phase aiguë, elles permettent un diagnostic rétrospectif. L'utilisation d'une sérologie [?] 1/256 à la phase aiguë d'une Légionellose n'est pas suffisamment spécifique pour porter le diagnostic. En revanche, l'association pour *M. pneumoniae* d'un titre d'anticorps [?] 1/64 et d'agglutinines froides [?] 1/64 serait évocateur du diagnostic.

Épanchement pleural

S'il existe, celui-ci doit être ponctionné pour analyse biochimique, cytologique et bactériologique (examen direct et culture standard - mycobactérie).

Immunofluorescence directe et antigène urinaire pour *Legionella pneumophila*

La culture et/ou une augmentation du titre des anticorps (x 4 soit [?] 1/128) sont les méthodes de référence pour affirmer le diagnostic de légionellose. Malheureusement, la culture est lente et difficile, et le diagnostic sérologique rétrospectif.

L'immunofluorescence directe permet de détecter la présence de *Legionella* en 1 h 30 sur différents types de prélèvements. Pour l'expectoration et le lavage broncho-alvéolaire (LBA), la sensibilité est de 25 à 75 % et la spécificité de 95 à 99 %. L'immunofluorescence sur biopsie pulmonaire est quant à elle très sensible (80 à 90 %) et spécifique (99 %) [38].

La recherche d'antigène soluble urinaire est intéressante pour le diagnostic de pneumopathie à *Legionella*, en raison de la rapidité de la réponse (environ 3 heures). Cette technique a été évaluée chez 68 patients atteints d'une légionellose définitive. Le test est peu sensible (56 %) mais spécifique (99 %) avec des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 86 et 95 %. Ce test n'est valable que pour *L. pneumophila* de sérotype 1, responsable d'environ 90 % des pneumopathies. Il peut être réalisé à distance de l'épisode aigu [39].

Prélèvements invasifs

La ponction transtrachéale largement utilisée comme moyen diagnostique microbiologique est tombée en désuétude du fait des effets secondaires et de la nécessité d'un opérateur rompu à la technique.

La ponction transthoracique à l'aiguille fine est peu utilisée ; cet examen n'est pas dénué de complications (pneumothorax ++, hémoptysie voire embolie gazeuse). Les contre-indications sont particulièrement fréquentes en réanimation (patient ventilé, trouble de la coagulation, faible réserve respiratoire, absence de coopération, hypertension artérielle pulmonaire).

L'aspiration trachéale simple perendoscopique a la même valeur et pose les mêmes problèmes que l'examen bactériologique des crachats.

Le brosseage distal protégé (BDP) et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) contrairement aux pneumopathies nosocomiales, ont été peu évalués dans la prise en charge précoce des pneumopathies communautaires chez les patients non immunodéprimés ; les résultats obtenus ne peuvent être extrapolés d'un groupe à l'autre. Des auteurs ont étudié l'apport diagnostique de la BDP et du LBA, réalisés précocement (< 24 premières heures), chez des patients de réanimation. Les spécificités, respectivement de 71 et 50 % pour la BDP et le LBA, sont équivalentes au simple examen des crachats, qui est de 60 %. Mais une antibiothérapie était toujours présente lors de l'endoscopie, alors qu'elle n'avait été initiée que chez un patient sur deux pour l'expectoration [40]. D'autres ont comparé la valeur diagnostique de la BDP et du LBA réalisés dans les 12 premières heures, chez 40 patients indemnes de toute antibiothérapie. Ces deux examens permettaient un diagnostic étiologique dans respectivement 70 et 77 % des cas pour la BDP (10^3 ufc · mL⁻¹) et le LBA (10^3 ufc · mL⁻¹) ; le rendement diagnostique était alors nettement en faveur de ces examens par rapport à l'expectoration [41]. Dans l'étude prospective multicentrique française, les rendements diagnostiques étaient respectivement de 45 % pour l'examen des crachats, 59 % pour la ponction transtrachéale, 61 % pour les prélèvements distaux protégés à l'aveugle et seulement de 33 % pour la BDP ; mais les rapports entre antibiothérapie préalable et réalisation des examens n'étaient pas spécifiés [25].

Autres sites

La présence d'un foyer métastatique doit faire partie intégrante de la recherche étiologique.

ANTIBIOTHÉRAPIE

Probabiliste

De nombreux arguments plaident pour une antibiothérapie empirique, probabiliste de première intention, qui ne saurait attendre l'obtention des résultats microbiologiques :

- l'absence de donnée étiologique précise à l'échelon individuel ;
- l'absence de tests permettant un diagnostic rapide ;
- la valeur pronostique péjorative d'une antibiothérapie initiale inadaptée [22] [27] ;
- l'importance du délai de mise en œuvre sur la mortalité a été souligné chez les patients de plus de 65 ans, souffrant d'une pneumopathie. L'antibiothérapie initialisée au-delà de la huitième heure s'accompagne d'une mortalité accrue [42]. Une étude cas témoins va dans le même sens ; en analyse multivariée, l'absence d'une antibiothérapie préalable était un facteur de risque de pneumopathie sévère [15].

L'antibiothérapie doit naturellement être active sur les agents pathogènes les plus fréquemment responsables et en premier lieu le pneumocoque. De nombreux protocoles ont ainsi été proposés par les différentes Sociétés Savantes (tableau VII). Celle de l'ATS visant *P. aeruginosa* de façon claire a été largement débattue, critiquée et revue par les dernières recommandations plus homogènes [43]. La place des nouvelles quinolones (en France la levofloxacine), citées dans les dernières recommandations Américaine et Française reste à préciser. Si elles ont l'avantage de couvrir l'ensemble des bactéries responsables des PC (y compris le pneumocoque résistant à la pénicilline G) leur utilisation à grande échelle suscite des inquiétudes quant au risque rapide d'émergence de résistance ; elles n'ont pas été validées en réanimation [44].

L'intérêt d'associer un macrolide à une β -lactamine à la phase initiale a été récemment suggéré par deux travaux. Ainsi, dans une étude, cette association réduisait d'environ 50 % la durée de séjour des patients hospitalisés pour pneumopathie non grave par rapport à un traitement par β -lactamine seule (2,7 vs 5,3 jours) [45]. Dans une étude rétrospective chez 12 945 patients de plus de 65 ans, hospitalisés pour pneumopathie communautaire, a été trouvé, comme facteur indépendant de réduction de mortalité à 30 jours, une association céphalosporine de 2^e ou 3^e génération sans activité antitypocyanique et de macrolide, par rapport à une seule céphalosporine de 3^e génération [46].

Adaptée

Une fois le(s) microorganisme(s) responsable(s) reconnu(s), il faut adapter le traitement antibiotique.

Tableau VII. Recommandations pour l'antibiothérapie empirique initiale, la posologie et la durée de traitement d'une pneumopathie communautaire sévère.

ATS 1993	IDSA 1998	ESCAP 1998	SPLF et SPILF 1999
Céphalosporine de 3 ^e génération avec activité antitypocyanique	Amoxicilline + Inh. de  -lactamase	Céphalosporine de 2 ^e ou 3 ^e génération	Amoxicilline + Inh. de  -lactamase
Ou	Ou		Ou
Autres antitypocyanique type imipenem, ciprofloxacine	Céphalosporine de 3 ^e génération (céfotaxime ou ceftriaxone)		Céphalosporine de 3 ^e génération (céfotaxime ou ceftriaxone)
Et	Et	Et	Et
Macrolide	Macrolide (érythromycine ou azithromycine)	Macrolide (érythromycine)	Macrolide (érythromycine)
	Ou	Ou	Ou
	Fluoroquinolone (active sur le pneumocoque)	Fluoroquinolone (pefloxacine ou ofloxacine)	Fluoroquinolone (pefloxacine ou ofloxacine ou « 3 ^e génération » active sur le pneumocoque)
±	±	±	±
Rifampicine	Rifampicine	Rifampicine	Rifampicine
		<i>Posologie journalière</i>	<i>Posologie journalière</i>
		Céfotaxime : 2 g x 3	Céfotaxime : 1 g x 3
		Ceftriaxone : 2 g	Ceftriaxone : 1 g
		Erythrocin : 1 g x 4	Erythrocin : 1 g x 4
		Rifampicine : 600 mg x 2	Rifampicine : 600 mg x 2

<i>Durée de traitement</i>	<i>Durée de traitement</i>	<i>Durée de traitement</i>
Infection bactérienne : 7 à 10 jours	Infection bactérienne : 72 après apyrexie	Infection bactérienne : 7 à 14 jours
<i>M. pneumoniae</i> et <i>C. pneumoniae</i> : 10 à 14 jours	<i>M. pneumoniae</i> et <i>C. pneumoniae</i> : 10 à 14 jours	<i>M. pneumoniae</i> et <i>C. pneumoniae</i> : 10 à 14 jours
Légionelle : 14 jours immunocompétent 21 jours immunodéprimé	Légionelle : 2 semaines	Légionelle : 21 jours

A T S : American Thoracic Society ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; ESCAP : European Study on Community Acquired Pneumonia ; SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française ; SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae, naturellement sensible à un grand nombre d'antibiotiques, dont la pénicilline, a vu au fil des décennies s'élargir le champ de sa résistance acquise pour entrer de plain-pied dans celui de la multirésistance dans les années 1980. En France, trois changements importants ont été observés : a) l'incidence élevée et progressivement croissante de la résistance aux macrolides ; b) la progression régulière de la résistance aux β -lactamines ; c) la fréquence élevée de souches multirésistantes.

Ainsi, la résistance à la pénicilline (CMI \approx 0,12 mg \cdot L⁻¹), phénomène rare en France avant 1986 (< 1 % des souches) atteint 43 % en 1996 ; la proportion de souches de haut niveau de résistance à la pénicilline (CMI > 1 mg \cdot L⁻¹) représentant 27 % en 1996 contre 0,6 % en 1988 [47]. Une telle évolution a été notée en Espagne [48]. La résistance à la pénicilline s'étend aux autres β -lactamines avec des différences en termes de CMI. Ainsi, parmi les 16 β -lactamines étudiées par le Centre national de référence des pneumocoques vis-à-vis des souches résistantes (CMI \approx 0,12 mg \cdot L⁻¹), l'imipenem garde la meilleure activité suivi par l'amoxicilline, la céfotaxime et la ceftriaxone. Les céphalosporines de 1^{re} et 2^e générations, la ceftazidime sont moins actives, de même que les céphalosporines de 3^e génération orales [49]. Enfin, le taux de résistance aux autres antibiotiques est plus fréquent parmi les souches résistantes à la pénicilline [47] [50].

Cette résistance est très variable d'un pays à l'autre voire d'une région à l'autre, d'où l'intérêt de la connaissance de l'épidémiologie locale [51]. Ainsi en France, pour ce qui concerne les prélèvements pulmonaires, les souches résistantes (CMI pénicilline G > 1 mg \cdot L⁻¹) représentent moins de 5 % en Provence, Côte d'Azur, Languedoc ou en Alsace, alors qu'elles dépassent les 20 % en Normandie, Bretagne, Pays de Loire ou Champagne Ardennes.

Une étude rétrospective cas-témoins recherchait les facteurs de risque de résistance à la pénicilline lors des pneumopathies à pneumocoques bactériémiques (25 épisodes chez 24 patients) [52]. L'utilisation de β -lactamines ou l'hospitalisation dans les trois mois précédant l'événement, le caractère nosocomial, ainsi qu'un antécédent de pneumopathie dans l'année précédente étaient significativement associés à la résistance à la pénicilline [52]. Pour d'autres, l'utilisation préalable d'antibiotique dans les trois mois précédant la pneumopathie ainsi que la présence d'un terrain débilité (cancer - éthylysme - « autres ») apparaissaient comme facteurs de résistance [53]. En analyse multivariée, une équipe a retrouvé comme autres facteurs chez l'immunocompétent, un âge supérieur à 65 ans et la présence d'au moins deux comorbidités [48].

En France, l'incidence élevée de résistance du pneumocoque vis-à-vis des macrolides (15 %) et des tétracyclines (12 %) n'autorisent pas ces molécules en première intention [51]. L'apparition et le développement de souches de pneumocoques de sensibilités diminuées ou résistantes à la pénicilline ont conduit à s'interroger sur l'attitude thérapeutique la plus appropriée. À partir de l'expérience accumulée ces dernières années, tant sur l'évolution clinique de telles pneumonies que sur les modèles expérimentaux animaux, l'amoxicilline à la dose de 1 g 3 fois par jour reste la molécule de choix pour la pneumonie à pneumocoque dont la CMI à l'amoxicilline est inférieure à 2 mg \cdot L⁻¹ [54] [55]. Pour les patients « fragiles » ou « graves », il a été suggéré d'augmenter la dose à 2 g 3 fois par jour [56]. L'expérience clinique pour des CMI à l'amoxicilline > 2 mg \cdot L⁻¹ reste limitée [56]. Récemment, d'autres thérapeutiques relativement proches ont été proposées : pour des CMI \approx 0,06 mg \cdot L⁻¹ à la pénicilline, le traitement de référence reste la pénicilline G ; pour des CMI à la pénicilline > 0,12 et \approx 2 mg \cdot L⁻¹, la pénicilline G peut être augmentée à la posologie à 200 000 UI \cdot kg⁻¹ \cdot j⁻¹ (ou bien l'ampicilline à la dose de 2 g toutes les 6 heures). Pour des CMI à la pénicilline G \approx 4 mg \cdot L⁻¹, la réponse clinique au traitement va guider le choix thérapeutique : poursuite du traitement initial si amélioration ; en l'absence de réponse favorable, modification en fonction de la sensibilité aux différents β -lactamines (céfotaxime - ceftriaxone - imipenem) et éventuellement recours à des molécules comme la vancomycine ou les nouvelles fluoroquinolones [50].

Haemophilus influenzae

Les souches d'*H. influenzae* productrices de β -lactamase, donc résistantes à l'amoxicilline, ont augmenté ces dernières années. En Europe, la Slovénie, l'Espagne et la France sont les plus concernées par ce problème avec une fréquence respective en 1997 de 75, 37 et 30 % alors que la Hongrie, la Hollande, l'Allemagne ou encore l'Italie ont des taux respectifs de 4, 5, 7 et 9 %. *H. influenzae* n'est que modérément sensible aux macrolides et la résistance aux tétracyclines ou aux fluoroquinolones est faiblement rapportée [51]. Le traitement de choix en première intention est donc une association β -lactamine et inhibiteur de β -lactamase, à adapter en fonction de la présence ou non d'une β -lactamase.

Legionella pneumophila

Les antibiotiques ayant prouvé leur efficacité clinique sont les macrolides, les fluoroquinolones, les tétracyclines et la rifampicine [57]. Le traitement de référence est l'érythromycine associée à la rifampicine, bien que l'intérêt d'une telle association n'ait jamais été clairement prouvé. Dans les modèles expérimentaux, l'azithromycine et les fluoroquinolones (ofloxacin - ciprofloxacine - levofloxacine) apparaissent supérieurs à l'érythromycine. Malgré l'absence d'étude clinique contrôlée, de réalisation difficile compte tenu de la fréquence de la maladie et du nombre de patients à inclure, une fluoroquinolone ou l'azithromycine sont proposées en cas de gravité ou chez l'immunodéprimé [2] [58] [59].

Mycoplasma pneumoniae

Macrolides ou tétracyclines sont les traitements de références, les fluoroquinolones constituant une alternative [2].

Chlamydia pneumoniae

Le traitement se réfère aux macrolides, aux tétracyclines voire aux fluoroquinolones [2] [59].

Coxiella burnetti

La doxycycline seule ou l'association érythromycine-rifampicine sont préconisées [60].

Durée de traitement. Relais forme intraveineuse - per os

La durée de traitement repose plus sur l'empirisme et les habitudes (le terme « usage » est d'ailleurs utilisé dans les dernières recommandations des Sociétés françaises d'infectiologie et de pneumologie) que sur des données objectives [2] [7] [11] [12](tableau VII).

Les mêmes remarques existent pour le passage de la voie intraveineuse, la plus souvent utilisée à la phase aiguë, à la voie orale. Le bon sens doit primer et la voie orale peut raisonnablement s'utiliser lorsque différentes conditions sont remplies : amélioration clinique (apyrexie ou défervescence thermique), hémodynamique stable, capacité à s'alimenter, tube digestif fonctionnel [2] [7] [11] [12].

AUTRES TRAITEMENTS

Ventilation

Ventilation non invasive

L'application précoce d'une ventilation non invasive (VNI) par masque facial afin d'éviter l'intubation et la ventilation mécanique a été récemment comparée au traitement conventionnel chez des patients en insuffisance respiratoire aiguë atteint d'une PC. Le recours à l'intubation était significativement diminué dans le groupe traité par VNI sans qu'il soit observé de réduction de la mortalité à deux mois. Par ailleurs, seul le sous-groupe de patients atteints d'une bronchopathie chronique obstructive tirait un bénéfice de la VNI [61].

Ventilation en décubitus latéral

Dans le cas d'une pneumopathie unilatérale, la ventilation en décubitus latéral, poumon pathologique en l'air, peut s'avérer utile pour améliorer les paramètres d'oxygénation. Ainsi, dans une série de neuf patients sous ventilation mécanique et atteints d'une pneumopathie unilatérale (pneumocoques en grande majorité), le décubitus latéral augmente significativement la PaO₂ (de 100 à 154 mmHg), sans altérer l'hémodynamique systémique [62].

Immunomodulation. Facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF)

L'action du G-CSF a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle chez 756 patients atteints d'une PC. Aucun bénéfice en termes de morbidité ou encore de temps de résolution des morbidités n'a été mis en évidence [63]. Néanmoins, l'incidence de SDRA, de coagulation intravasculaire disséminée ou de choc septique dans le groupe de patients les plus graves (atteinte \geq 2 lobes pulmonaires) traités par G-CSF était significativement diminuée. Par ailleurs, le taux de cytokines anti-inflammatoires ainsi que les marqueurs d'apoptose des polynucléaires ont été retrouvés respectivement plus élevés et plus faibles chez des patients atteints d'une pneumopathie sévère traités par une dose unique de G-CSF [64].

RÉÉVALUATION DU TRAITEMENT ET ANALYSE DES ÉCHECS

L'absence d'amélioration au-delà de la 48^e à la 72^e heure de traitement doit faire envisager plusieurs alternatives diagnostiques.

Traitement antibiotique inadapté

L'antibiothérapie empirique initiale ne couvre pas le(s) agents pathogène(s) en cause. Ce peut être le cas pour *P. aeruginosa*, plus fréquemment isolé chez les patients atteints d'une dilatation des bronches ou d'une bronchite chronique. Il peut s'agir d'une mycobactérie, d'un agent fongique ou encore de *Pneumocystis carinii*.

Traitement antibiotique adapté

Il peut exister une surinfection précoce. Le site infecté est peu accessible aux antibiotiques et/ou mal drainé (pleurésie enkystée, méningite, arthrite, endocardite...). Enfin la pneumopathie peut évoluer vers un SDRA.

Absence de maladie infectieuse

La liste n'est pas exhaustive : cancer bronchopulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque gauche ou plus rarement une maladie pulmonaire inflammatoire (bronchiolite oblitérante, Wegener, pneumopathie à éosinophiles, sarcoïdose..), voire un toxique (chimiothérapie, radiothérapie, médicament).

Conduite à tenir

Dans tous les cas, la démarche doit être rigoureuse. Il faut :

- réévaluer de façon critique le diagnostic en fonction de l'ensemble des données : anamnèse, éléments nouveaux de l'histoire, examens complémentaires ;
- confronter les données microbiologiques obtenues initialement avec le traitement en cours et réadapter ce traitement s'il y a lieu ;
- élargir le champ des investigations à visée étiologique si besoin.

L'endoscopie bronchique est à cet égard un examen utile. Dans une série de 35 patients ayant d'une pneumopathie communautaire non résolutive, après plus de 10 jours de traitement, l'endoscopie a permis d'établir un diagnostic d'infection 12 fois. Dans 7 cas, il s'agissait d'une pathologie infectieuse (1 pneumopathie à cytomégalovirus, 3 pneumocystoses, 2 tuberculoses et une actinomycose), 4 fois d'un cancer et dans un cas une pneumopathie à éosinophiles [65].

La tomographie thoracique permet de mieux apprécier la nature des lésions parenchymateuses, de repérer un épanchement pleural enkysté et l'angio-scanographie d'éliminer une embolie pulmonaire. L'échographie cardiaque peut être utile si l'on suspecte une insuffisance cardiaque ou une endocardite.

La place de la biopsie chirurgicale doit être réservée aux cas les plus complexes après échec des autres moyens d'investigations ; le rapport bénéfices attendus/risques doit d'autant plus être pesé que l'on s'adresse à des patients en état de santé précaire. Sur une période de plus de sept ans, les résultats des biopsies chirurgicales réalisées chez huit patients immunocompétents ont été analysés. L'analyse anatomopathologique a conduit à un diagnostic de certitude dans seulement 25 % des cas ; chez les autres patients, les modifications histologiques étaient non spécifiques dans cinq cas et une dilatation des bronches était retrouvée [66].

CONCLUSION

Les pneumopathies communautaires sont l'une des pathologies infectieuses les plus fréquentes, elles sont responsables d'une mortalité élevée en réanimation. L'antibiothérapie, initialement empirique, est une urgence thérapeutique et fait appel à une bithérapie (β-lactamine - macrolide ou fluoroquinolone) prenant en compte les bactéries les plus fréquemment responsables (pneumocoque, BGN, *Haemophilus*, staphylocoques et les « atypiques », notamment *Legionella*). Elle sera secondairement adaptée au(x) micro-organisme(s) en cause. Le pneumocoque reste l'agent pathogène le plus fréquemment isolé ; il pose un problème croissant de résistance à l'égard de la pénicilline G et des autres antibiotiques, justifiant une surveillance épidémiologique régulière. L'efficacité thérapeutique doit être réévaluée à la 48^e-72^e heure.

RÉFÉRENCES

- 1 Niederman MS, Peters SP. Update in pulmonary medicine. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 541-7.
- 2 Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 811-38.
- 3 Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1995 ; 274 : 134-41.
- 4 Anonyme. Infections respiratoires basses de l'adulte : pneumonie communautaire et bronchite aiguë. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 : 237-57.

- 5 Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1618-24.
- 6 Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997 ; 278 : 1440-5.
- 7 Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA, 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 : 1418-26.
- 8 Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996 ; 110 : 343-50.
- 9 The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993 ; 49 : 346-50.
- 10 Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, et al. Severe community-acquired pneumonia assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1102-8.
- 11 European Respiratory Society. ERS task force report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 986-91.
- 12 Huchon G, Chidiac C, Delaval P, Léophonte P, Mouton Y, Roche N, et al. Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte. *Rev Mal Repir* 1999 ; 16 : 224-33.
- 13 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 243-50.
- 14 Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 397-405.
- 15 Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 923-9.
- 16 Örtqvist A, Sterner G, Nilsson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985 ; 17 : 377-86.
- 17 Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985 ; 10 : 204-10.
- 18 Sörensen J, Cederholm I, Carlsson C. Pneumonia: a deadly disease despite intensive care treatment. *Scand J Infect Dis* 1986 ; 18 : 329-35.
- 19 Feldman C, Kallenbach JM, Levy H, Reinach SG, Hurwitz MD, Thoburn JR, et al. Community-acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score. *Intensive Care Med* 1989 ; 15 : 302-7.
- 20 Mal H, Pariente R, Pamela F, Sevali J. Pneumopathies extra-hospitalières graves hospitalisées en réanimation chez les sujets non immunodéprimés. Intérêt du traitement initial par l'association amoxicilline-acide clavulanique. *Sem Hôp Paris* 1989 ; 65 : 1877-83.
- 21 Pachon J, Prados MD, Capote F, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 369-73.
- 22 Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis, Cobo E, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 312-8.
- 23 The British Thoracic Society Research Committee and the Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Resp Med* 1992 ; 86 : 7-13.
- 24 Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993 ; 103 : 232-5.
- 25 Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P, and the French study Group for Community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994 ; 105 : 1487-95.
- 26 Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995 ; 107 : 511-6.
- 27 Leroy O, Santré C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995 ; 21 : 24-31.
- 28 Baziz A, Clément C, Perdrix C, Coiffic A, Ingrand P. Pneumopathies communautaires sévères en réanimation. Épidémiologie et facteurs pronostiques. *Réanim Urgences* 1995 ; 4 : 577-82.

- 29 Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maravi E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 1294-300.
- 30 Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999 ; 20 : 575-87.
- 31 Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996 ; 51 : 179-84.
- 32 Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987 ; 81 : 133-9.
- 33 Granados A, Podzamczar D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia and differences on presentation. *Eur Respir J* 1989 ; 2 : 130-4.
- 34 Sopena N, Sabrà-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonia. *Chest* 1998 ; 113 : 1195-200.
- 35 Kauppinen MT, Saikku P, Herva E, Syrjälä H. Clinical picture of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydia and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996 ; 51 : 185-9.
- 36 Reed WW, Byrd GS, Gates CR, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996 ; 165 : 197-204.
- 37 Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc* 1975 ; 50 : 339-44.
- 38 Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 : 741-9.
- 39 Plouffe JF, File TM, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom SJ, Marston BJ, et al. Reevaluation of the definition of legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995 ; 1286-91.
- 40 Sörensen J, Forsberg P, Hakanson E, Maller R, Sederholm C, Sörén L, et al. A new approach to the patient with severe pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989 ; 21 : 33-41.
- 41 Jiménez P, Saldias F, Meneses M, Silva ME, Wilson Motth L. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993 ; 103 : 1023-7.
- 42 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997 ; 278 : 2080-4.
- 43 Campbell GD. Commentary on the 1993 American Thoracic Society guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 1999 ; 115 : S14-8.
- 44 Mandell LA. Advances in antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 1999 ; 12 : 137-43.
- 45 Stahl JE, Barza M, Desjardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2576-80.
- 46 Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 2562-72.
- 47 Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C. *Streptococcus pneumoniae* : sérotypes, souches invasives et résistances aux antibiotiques. *Presse Méd* 1998 ; 27 : S21-7
- 48 Ewig S, Ruiz M, Torres A, Marco F, Martinez JA, Sanchez M, et al. Pneumonia acquired in the community through drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 1835-42.
- 49 Geslin P. Bêta-lactamines et pneumocoques multi-résistants isolés en France (1984-1994). *Méd Hyg* 1995 ; 53 : 2111-8.
- 50 Pallares R, Capdevila O, Grau I. Treatment options for resistant pneumococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 1999 ; 5 : 4S3-4S11.
- 51 Richard MP, Aguado AG, Mattina R, Marre R and the SPAR Study Group. Sensitivity to sparflaxacin and other antibiotics, of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* stains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a european multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 1998 ; 41 : 207-14.
- 52 Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 18-22.
- 53 Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson KG, Kjartansson G, Jonsson S. Pneumonia caused by penicillin-non-suceptible and penicillin-suceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998 ; 30 : 253-6.
- 54 Bedos JP, Leophonte P. Expérience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies à pneumocoques de sensibilité diminués à la

pénicilline G. Méd Mal Infect 1997 ; 27 : S58-67.

55 Bedos JP, Moine P. Modèle expérimentaux d'infections à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G. Med Mal Infect 1997 ; 27 : S79-85.

56 Carbon C, Leophonte P. Recommandations posologiques concernant l'amoxicilline et l'amoxicilline - acide clavulanique dans les pneumonies communautaires de l'adulte à l'hôpital. Méd Mal Infect 1997 ; 27 : S73-8.

57 Plouffe JF, File TM. Update of *Legionella* infections. Curr Opin Infect Dis 1999 ; 12 : 127-32.

58 Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: time for a change. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 328-30.

59 Kauppinen M, Saikku P. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* : prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : S244-52.

60 Marrie TJ. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. Clin Infect Dis 1995 ; 21 : S253-64.

61 Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 1585-91.

62 Dreyfus D, Djedaini K, Lanore JJ, Mier L, Froidevaux R, Coste F. A comparative study of the effects of almitrine bismesylate and lateral position during unilateral bacterial pneumonia with severe hypoxemia. Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 295-9.

63 Nelson S, Belknap SM, Carlson RW, Dale D, DeBoisBlanc B, Farkas S, et al. A randomized controlled trial of Filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. J Infect Dis 1998 ; 178 : 1075-80.

64 Braun J, Hansen F, Dröman D, Khote H, Aries SP, Katus HA, et al. G-CSF stimulates antiinflammatory cytokines in patients with severe community-acquired pneumonia and "functional" neutropenia. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 159 : A844.

65 Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, Schultz DE, Faegenburg DH. Utility of fiberoptic bronchoscopy in non resolving pneumonia. Chest 1990 ; 98 : 1322-6.

66 Dunn IJ, Marrie TJ, MacKeen AD, Bhan V, Janigan DT. The value of open lung biopsy in immunocompetent patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Chest 1994 ; 106 : 23-7.