

ANNEXES A LA GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES : PRESCRIPTION RAISONNEE CHEZ L'ADULTE D'UNE ANTI-BIOTHERAPIE EN PNEUMOLOGIE
MESSAGES-CLES DU REFERENTIEL : AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE :
 TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE LA LEGIONELLOSE CHEZ L'ADULTE ACTUALISATION - JUIN 2011

- La légionellose ou maladie des légionnaires, maladie à déclaration obligatoire, est principalement due à *Legionella pneumophila*.
- Le diagnostic biologique repose sur la recherche de l'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 (en cause dans plus de 90 % des cas) dans les urines. Seule la culture de *Legionella* à partir des prélèvements respiratoires (y compris expectorations) ou d'hémocultures permet par l'identification de la souche, à la fois le diagnostic et l'enquête épidémiologique. Sa réalisation est encouragée dans les formes ambulatoires et fortement recommandée en cas d'hospitalisation, que l'antigénurie soit positive ou même négative en cas de forte suspicion de légionellose.
D'autres techniques de diagnostic (sérologiques, amplification génique -PCR, SBT-) peuvent être utilisées, notamment pour le diagnostic des cas à *L. pneumophila* d'autres sérotypes ou à *Legionella non pneumophila* (sauf SBT).
- Les bêta-lactamines sont inefficaces.
- Le choix thérapeutique antibiotique dépend de la gravité de la légionellose et du terrain sous-jacent :
 - formes non graves (patient ambulatoire ou hospitalisé en médecine ou aux urgences) : monothérapie par macrolide (azithromycine préférentiellement) ;
 - formes graves (patient hospitalisé en unité de soins intensifs ou en réanimation, et/ou patient immunodéprimé) :
 - soit monothérapie par fluoroquinolone (par ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine) ;
 - soit association de deux antibiotiques au sein des trois familles suivantes : macrolides IV (spiramycine plutôt qu'érythromycine), fluoroquinolones (par ordre de préférence : lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine), rifampicine (les associations avec la rifampicine ne sont pas à privilégier).
- 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).

STRATEGIE DU CHOIX ANTIBIOTIQUE :

Les doses doivent être adaptées au terrain sous-jacent (insuffisance hépatique, rénale...).

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).

Gravité de la légionellose / terrain sous-jacent	Choix antibiotique
Légionellose non grave : Patient ambulatoire ou hospitalisé dans un service d'urgences ou en médecine	Monothérapie par Macrolide⁽¹⁾ : Azithromycine ⁽²⁾ ou clarithromycine ou roxithromycine ou josamycine ou spiramycine ou érythromycine
Légionellose grave : Patient hospitalisé dans un service de soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé	Soit monothérapie par Fluoroquinolone⁽¹⁾ : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine Soit association⁽³⁾ de 2 antibiotiques au sein des 3 familles d'antibiotiques suivantes : - Macrolide disponible par voie IV⁽¹⁾ : spiramycine ou érythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine) - Fluoroquinolone^(1,4) : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine - Rifampicine

(1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.

(2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors-AMM dans la pneumonie

(3) Les associations comportant la rifampicine ne sont pas à privilégier.

(4) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence notamment en institution en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).

La moxifloxacine administrée par voies orale et intraveineuse, du fait de son profil de risques, étant réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé, et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de légionellose documentée.

Un traitement prophylactique ne pourrait se concevoir que chez les seuls patients à très haut risque (cas groupés de légionellose nosocomiale) en cas d'épidémie, après avis des structures existantes dans les établissements de santé : conférences médicales compte tenu de leurs missions de sécurité et de gestion des risques associés aux soins(h), Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), Comité des Anti-Infectieux(i).

Le choix thérapeutique dépend de la gravité de la légionellose, du terrain sous-jacent et de la sécurité d'emploi de l'antibiotique, tout en prenant en compte le bon usage des antibiotiques (risques individuel et collectif liés à l'antibio-résistance).

Le choix de la voie d'administration dépend de la gravité de la légionellose, l'existence de troubles digestifs même mineurs invitant à recourir à la voie injectable.

Les doses peuvent varier en fonction du terrain sous-jacent.

LEGIONELLOSES CHEZ L'ADULTE : SCHEMAS D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES RECOMMANDES

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).

Familles d'antibiotiques - Substances actives	Posologies	
	[Posologies quotidiennes établies pour un adulte aux fonctions rénale et hépatique normales]	
MACROLIDES ⁽¹⁾	azithromycine	Voie orale : 500 mg x 1/jour
	clarithromycine	Voie orale (standard) : 500 mg x 2/jour
	roxithromycine	Voie orale : 150 mg x 2/jour
	josamycine	Voie orale : 1 g x 2/jour
	spiramycine	Voie injectable (IV) : 3 M UI x 3/jour Voie orale : 9 M UI /jour en 2 ou 3 prises
	érythromycine	Voie injectable (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES ^(1,3)	lévofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/jour
	ofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 400 à 800 mg x 2 à 3/jour
	ciprofloxacine	Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE	rifampicine	Voies injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions/prises

IV : intra-veineux ; M UI : Millions d'Unités Internationales

(1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.

(2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors-AMM dans la pneumonie

(3) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence notamment en institution en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).

La moxifloxacine administrée par voies orale et intraveineuse, du fait de son profil de risques, étant réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé (400 mg x 1/jour IV ou per os), et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique privilégiée en cas de légionellose documentée.

MESSAGES-CLES DU REFERENTIEL DE L'AFSSAPS ET LA SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF), EN COLLABORATION AVEC LA SOCIETE FRANÇAISE DE PNEUMOLOGIE (SPLF) DE JUILLET 2010 :

ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DE L'ADULTE PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE EXACERBATIONS DE BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

- Le principal agent pathogène impliqué dans les pneumonies aiguës communautaires (PAC) est le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). La gravité des PAC liées à cette étiologie justifie de débiter en urgence une antibiothérapie efficace sur *S. pneumoniae* : amoxicilline 1 g x 3 par jour pendant 7 à 14 jours.
- En cas de pneumonie aiguë communautaire survenant dans un contexte grippal, il est recommandé de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique (pendant 7 à 14 jours), les bactéries à prendre en compte étant *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et les streptocoques du groupe A. Les bactéries « atypiques » semblent ne jouer aucun rôle dans ce contexte.
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie chronique inflammatoire des bronches, lentement progressive, caractérisée par une diminution non complètement réversible des débits aériens. Seules certaines exacerbations de BPCO sont d'origine bactérienne, et justifient alors une antibiothérapie pendant 7 à 14 jours sur les critères suivants :
 - dyspnée d'effort en dehors de toute exacerbation et expectoration franchement purulente verdâtre (amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou céfopodoxime-proxétil ou céfotiam-hexétil ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine) ;
 - dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos en dehors de toute exacerbation (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de 3ème génération intraveineuse ou lévofloxacine).

EXACERBATIONS DE BPCO : INDICATIONS ET CHOIX DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<u>En absence d'EFR connus</u>	<u>Résultats EFR connus</u>		
Absence de dyspnée	VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou céfopodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine ¹
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) ²

* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation

Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

EXTRAITS DU REFERENTIEL AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE, OCTOBRE 2005 :
Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses

INDICATION DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE

Radiographie initiale	Radiographie ultérieure (en cas d'absence d'amélioration ou d'aggravation clinique)
<p>1) pour le diagnostic positif de pneumonie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en cas de suspicion clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre > 38,5°C - Tachycardie > 100 /min - Polypnée > 25 /min - Douleur thoracique - Absence d'infection des voies respiratoires hautes - Impression globale de gravité - Signes auscultatoires en foyer (râles crépitants). <p>- sémiologie d'infection respiratoire basse et comorbidité, âge > 75 ans ou vie en institution</p>	<ul style="list-style-type: none"> - recherche de complication - diagnostic initial incertain, recherche d'une comorbidité ou autre(s) pathologie(s) associée(s)
<p>2) elle permet également la recherche :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une complication locale (épanchement pleural, excavation...) - d'une comorbidité locale (néoplasie bronchique) 	

SIGNES ET SYMPTOMES SUGGESTIFS DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES BASSES

Signes évocateurs d'infection des voies respiratoires basses	Signes évocateurs de pneumonie	Signes évocateurs de bronchite aiguë
<p>Association ou succession de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toux souvent grasse - au moins un signe fonctionnel ou physique d'atteinte respiratoire basse : dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents diffus ou en foyer - au moins un signe général suggestif d'infection: fièvre, sueurs, céphalées, arthralgies, mal de gorge, « rhume ». 	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre > 38,5°C - Tachycardie > 100 /min - Polypnée > 25 /min - Douleur thoracique - Absence d'infection des voies respiratoires hautes - Impression globale de gravité - Signes auscultatoires en foyer (râles crépitants). <p>Mais symptomatologie trompeuse chez le sujet âgé, en cas de comorbidité et/ou de vie en institution.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre inconstante, généralement peu élevée - Brûlure rétrosternale - Toux parfois précédée d'infection des voies respiratoires hautes - Auscultation normale ou râles bronchiques diffus
	<p>Le diagnostic doit être confirmé par la radiographie thoracique : opacité parenchymateuse.</p>	

ÉLÉMENTS DE CALCUL DU SCORE DE FINE (PSI)

La classe I correspond à l'adulte sain de moins de 50 ans, sans aucun signe de gravité, ni comorbidité (probabilité de mortalité inférieure à 0,1 %). Pas de prélèvement sanguin.

		Points
• Facteurs démographiques :		
Âge	Hommes	= Âge en années
	Femmes	= Âge-10
Vie en institution		+ 10
• Comorbidités :		
Maladie néoplasique		+ 30
Maladie hépatique		+ 20
Insuffisance cardiaque congestive		+ 10
Maladie cérébro-vasculaire		+ 10
Maladie rénale		+ 10
• Données de l'examen physique :		
Atteinte des fonctions supérieures		+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min		+ 20
TA systolique < 90 mmHg		+ 20
T° < 36 °C ou > 40 °C		+ 15
Fréquence cardiaque = 125/min		+ 10
• Données radiologiques et biologiques :		
pH artériel < 7,35		+ 30
Urée = 11 mmol/l		+ 20
Na < 130 mmol/l		+ 20
Hématocrite < 30 %		+ 10
PaO2 < 60 mmHg		+ 10
Épanchement pleural		+ 10
Classe	Points	Probabilité de 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
Score de la british thoracic society (CURB 65)		
Confusion		Un patient présentant au moins deux de ces quatre facteurs multiplie par 36 le risque de mortalité
Urea > 7 mmol/l		
Respiratory rate ≥ 30/minute		
Blood pressure:	systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg	
Âge ≥ 65		
CRB 65 (score simplifié)		
C: mental confusion		Ce score est utilisable en ville (si 0 critère : traitement ambulatoire possible, ≥ 1 critère : évaluation à l'hôpital)
R: respiratory rate ≥ 30/minute		
B: blood pressure:	systolic < 90 mmHg or diastolic ≤ 60 mmHg	
65: âge ≥ 65		
Score de l'American Thoracic Society (révisé en 2001)		
Trois critères mineurs PaO2/FiO2 < 250 Atteinte plurilobaire PAS ≤ 90 mmHg		La présence de deux critères mineurs ou d'un critère majeur prédit la nécessité d'une admission en soins intensifs avec une sensibilité de 78 %, une spécificité de 94 %, VPP 75 % et VPN 95 %.
Deux critères majeurs Nécessité d'une ventilation mécanique Choc septique		

PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE OU A L'HOPITAL DES PNEUMONIES COMMUNAUTAIRES.

PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE



1. Recherche de signes de gravité : - atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience) - atteinte des fonctions vitales : PA systolique < 90 mmHg, pouls > 120 /min, fréquence respiratoire > 30 /min - température < 35°C ou ≥ 40°C - néoplasie associée (cancer actif ou diagnostiqué dans l'année, autre que basocellulaire) - pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéobronchique connu ou suspecté. ou de situations particulières : - complication de la pneumonie (notamment suspicion d'épanchement pleural ou d'abcédation) - conditions socio-économiques défavorables - inobservance thérapeutique prévisible - isolement social, notamment chez les personnes âgées		OUI 	Hospitalisation recommandée	
NON 				
2. Recherche de facteurs de risque de mortalité : - âge > 65 ans - insuffisance cardiaque congestive, - maladie cérébrovasculaire (antécédents d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire), - maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatininémie), - maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique), - BPCO, - diabète sucré non équilibré - immunodépression (corticothérapie par voie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois, splénectomie, chimiothérapie dans les 6 mois, SIDA, cachexie ...) - drépanocytose homozygote, - antécédent de pneumonie bactérienne, - hospitalisation dans l'année, - vie en institution,				
Prise en charge généralement ambulatoire*	OUI 	- âge ≤ 65 ans sans ou avec un seul facteur de risque ou - âge > 65 ans sans facteur de risque	OUI 	Hospitalisation Recommandée*

Le « bon sens » clinique du praticien tient compte de la nature des facteurs de risque et doit être déterminant, notamment en cas d'immunodépression. Le score CRB 65, plus simple, ne prenant en compte que 4 critères de gravité, représente un « outil » facilement utilisable en ville

Critères du score CRB 65	Conduite à tenir
C : Confusion R : Fréquence respiratoire ≥ 30 / mn B : Pression artérielle systolique < 90 mmHg ou Pression artérielle diastolique ≤ 60 mmHg 65 : Age* ≥ 65 ans	0 critère : traitement ambulatoire possible ≥ 1 critère : évaluation à l'hôpital
« C » pour confusion, « R » pour respiratoire, « B » pour « blood pressure » et « 65 » pour 65 ans.	

* Plus que l'âge civil, l'âge physiologique - notamment chez les patients sans co-morbidité - est à prendre en compte

ELEMENTS D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES

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

<u>Eléments en faveur du pneumocoque</u>	<u>Eléments en faveur des bactéries « atypiques »</u>
<ul style="list-style-type: none">- agent étiologique le plus fréquent chez le sujet ≥ 40 ans et/ou avec co-morbidité(s) associée(s) ;- début brutal ;- fièvre élevée dès le premier jour ;- malaise général ;- point douloureux thoracique ;- opacité alvéolaire systématisée ;- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.	<ul style="list-style-type: none">- contexte épidémique (notamment pour <i>Mycoplasma pneumoniae</i>) ;- début progressif en 2 à 3 jours.
	<u>Eléments en faveur d'une légionellose</u>
	<ul style="list-style-type: none">- contexte épidémique ou « situation à risque » (voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol contaminée...) ;- co-morbidité(s) fréquente(s) ;- tableau clinique évocateur (1/3 des cas) avec pneumonie d'allure sévère, début progressif, sans signe ORL, pouls dissocié, atteinte souvent bilatérale ;- présence de signes extra-thoraciques : digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), neurologiques (troubles de la conscience, céphalées, myalgies) ;- échec des Bêta-lactamines actives sur le pneumocoque.

L'antibiothérapie des PAC est probabiliste ; elle tient compte des pathogènes les plus fréquemment impliqués et de la gravité qui peut leur être associée. *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila* sont deux pathogènes à prendre obligatoirement en compte en raison de la mortalité importante qui leur est associée.

PARTICULARITE DES PAC AU DECOURS D'UNE GRIPPE (EPIDEMIE OU PANDEMIE)

En cas de PAC post-grippale, les bactéries à prendre en compte sont *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et les streptocoques du groupe A.

Les bactéries «atypiques» ne semblent pas jouer de rôle dans ce contexte.

En cas de PAC post-grippale gravissime nécessitant une hospitalisation en réanimation (expectoration hémoptoïque, état de choc, pneumonie nécrosante), et en cas de forte présomption de souches de *Staphylococcus aureus* sécrétrices de la toxine de Panton Valentine (PVL) et résistantes à la méticilline (SARM), il convient de prendre en compte pour l'antibiothérapie probabiliste, même en l'absence de données cliniques, les antibiotiques exerçant in vitro un effet inhibiteur sur l'expression

STADES DE LA BPCO D'APRES GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE)

<u>Stades</u>	<u>Caractéristiques</u>	<u>Equivalence clinique*</u>
Stade I : BPCO légère	VEMS/CV < 70% VEMS \geq 80% des valeurs prédites	Absence de dyspnée
Stade II : BPCO modérée	VEMS/CV < 70% 50% \leq VEMS < 80% des valeurs prédites	Dyspnée d'effort inconstante
Stade III : BPCO sévère	VEMS/CV < 70% 30% \leq VEMS < 50% des valeurs prédites	Dyspnée d'effort
Stade IV : BPCO très sévère	VEMS/CV < 70% VEMS < 30% des valeurs prédites ou VEMS < 50% des valeurs prédites en présence d'insuffisance respiratoire (PaO ₂ < 60 mmHg) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite	Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

* En association aux symptômes chroniques (toux et expectoration). La proposition d'une équivalence clinique ne dispense pas d'une confirmation fonctionnelle par EFR en dehors des poussées

STRATEGIE ANTIBIOTIQUE AMBULATOIRE AU COURS D'UNE EXACERBATION DE BRONCHITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

L'argument clinique prépondérant en faveur de l'étiologie bactérienne d'une exacerbation de BPCO est la mise en évidence d'une purulence verdâtre franche des crachats.

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<u>En absence d'EFR connus</u> Absence de dyspnée	<u>Résultats EFR connus</u> VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinamycine ou télichromycine ¹
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline/acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) ²

* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation

Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

1 En comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si les autres antibiotiques proposés ne peuvent être prescrits.

2 Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

La moxifloxacine par **voie orale** est réservée au traitement des exacerbations aiguës de BPCO **lorsqu'aucun autre antibiotique ne** peut être utilisé. La moxifloxacine intraveineuse n'a pas d'AMM pour l'EBPCO.

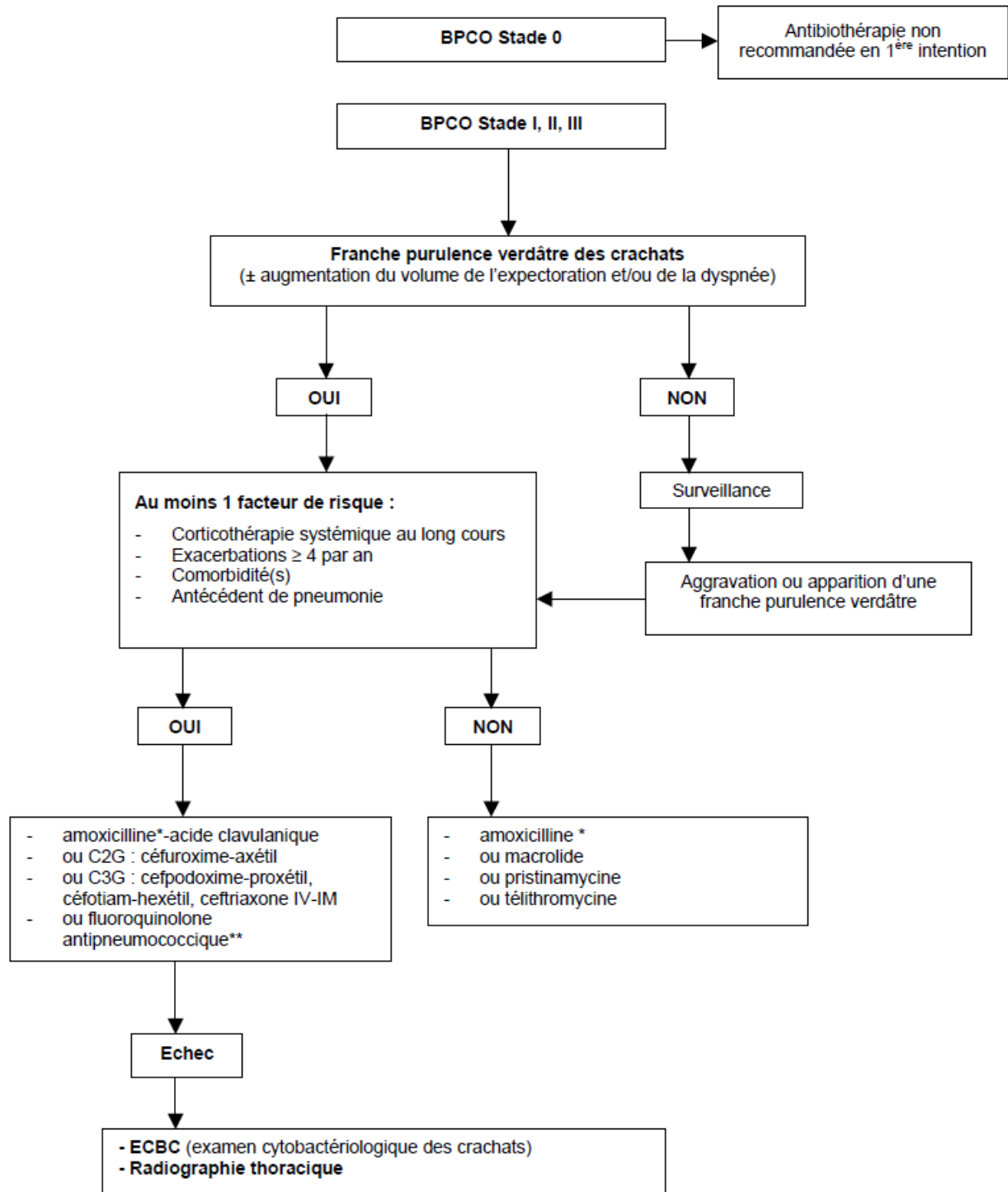
La survenue d'un échec thérapeutique d'une antibiothérapie bien conduite impose d'éliminer une infection parenchymateuse par la radiographie de thorax, et de rechercher une infection due à *P. aeruginosa* chez les patients présentant une BPCO évoluée.

Outre l'antibiothérapie, la prise en charge de la BPCO est basée sur d'autres mesures associées :

arrêt du tabac, bronchodilatateur en aérosol-doseur, courte corticothérapie par voie générale en cas de bronchospasme, kinésithérapie respiratoire, contre-indication des antitussifs, vaccinations antigrippale et anti-pneumococcique (cf.

Recommandations pour la prise en charge de la BPCO de la Société de Pneumologie de Langue Française – SPLF-).

(Rappel du schéma du référentiel 2005)



Amoxicilline à 3 g/j

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

AFSSAPS 2010

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE EN AMBULATOIRE, SANS SIGNE DE GRAVITE

	<u>Premier choix</u> <i>privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae</i>	<u>Echec à 48 h</u>
Sujet présumé sain, sans signe de gravité		
<i>Suspicion de pneumocoque (début brutal)</i>	Amoxicilline	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télichromycine ² <i>Hospitalisation si deuxième échec</i>
<i>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »³</i>	Amoxicilline	FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télichromycine ² <i>Hospitalisation si deuxième échec</i>
	ou pristinamycine ou télichromycine ²	<i>Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique**</i>
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »³</i>	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou pristinamycine ou télichromycine ² <i>Hospitalisation si deuxième échec</i>
Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité [sujet âgé en institution cf. Tableau 4]	Amoxicilline / acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ¹ ou ceftriaxone*	<i>Hospitalisation</i>

* IV, IM ou SC, si voie orale impossible

** Hospitalisation : la pristinamycine et la télichromycine étant actives sur le pneumocoque et les bactéries atypiques, leur échec doit conduire à une réévaluation diagnostique et thérapeutique

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES NON GRAVES, HOSPITALISEES (SERVICE D'URGENCE OU DE MEDECINE), SITUATION GENERALE

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
Arguments en faveur du pneumocoque (pneumocoque fortement suspecté ou documenté)⁴		
<i>Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline	<i>Réévaluation</i>
Pas d'argument en faveur du pneumocoque		
<i>Sujet jeune</i>	<u>Premier choix</u> Amoxicilline	<u>Echec des Bêta-lactamines à 48 h</u> Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ¹ <i>Réévaluation</i>
	ou pristinamycine ou télichromycine ²	
<i>Sujet âgé*</i>	Amoxicilline/acide clavulanique	Association à un macrolide
<i>Sujet avec co-morbidité(s)</i>	ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine) ¹	ou substitution par FQAP (lévofloxacine) ¹ <i>Réévaluation</i>

* y compris en institution

1 Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

La lévofloxacine a fait la preuve de son efficacité clinique dans les PAC sévères de réanimation et la légionellose, et est à ce titre, la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie **orale et intraveineuse** est réservée au traitement des pneumonies communautaires **lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé**.

2 En comparaison aux autres antibiotiques, la télichromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si l'amoxicilline ou la pristinamycine ne peuvent être prescrites.

3 Suspicion de bactéries atypiques (*Chlamydophila* (ex *Chlamydiae*), *Mycoplasma*, *Legionella*) si sujet jeune < 40 ans, début progressif, fièvre modérée, contexte épidémiologique, manifestations extra-respiratoires associées.

4 Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative.

**ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES,
CONTEXTE GRIPPAL HORS REANIMATION**

	<u>Premier choix</u>	<u>Second choix</u>
Pas d'orientation		
<i>Patient ambulatoire</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine ⁴
<i>Hospitalisation Sujet jeune</i>	Amoxicilline / acide clavulanique	Pristinamycine ou télithromycine ⁸
<i>Hospitalisation Sujet âgé Co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline / acide clavulanique ou C3G* (céfotaxime, ceftriaxone)	FQAP (lévofloxacine) ¹
Dans tous les cas, si <i>S. pneumoniae</i> fortement suspecté ou documenté⁵	Amoxicilline**	

* C3G (céphalosporines de 3^{ème} génération) : le céfotaxime est à utiliser préférentiellement en raison d'une meilleure activité intrinsèque sur *Staphylococcus*

** Si allergie vraie contre indiquant les Bêta-lactamines : Sujet jeune : pristinamycine ou télithromycine

1 Les fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, dans les 3 derniers mois. Il est recommandé de les utiliser avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie).

La lévofloxacine a fait la preuve de son efficacité clinique dans les PAC sévères de réanimation et la légionellose, et est à ce titre, la fluoroquinolone respiratoire à utiliser préférentiellement. La moxifloxacine par voie **orale et intraveineuse** est réservée au traitement des pneumonies communautaires **lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.**

4 En comparaison aux autres antibiotiques, la télithromycine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves. Elle est utilisable si l'amoxicilline ou la pristinamycine ne peuvent être prescrites

5 Présence de cocci à Gram positif à l'examen direct de l'ECBC et/ou antigénurie du pneumocoque positive et antigénurie de *Legionella* négative.

AFSSAPS 2005 : ALLERGIE A LA PENICILLINE ET AUX CEPHALOSPORINES

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

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

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

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

- Antécédent de prise de la même molécule sans problème,
- Une réaction immédiate, survenant moins d'1 heure après la nouvelle prise,
- L'association à des signes d'anaphylaxie avec urticaire et/ou un angio-œdème.

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

Une allergie aux céphalosporines se manifeste par les mêmes symptômes.

Quel est le signe le moins évocateur d'allergie ?

- La réaction « morbilliforme », notamment chez les enfants, qui survient à la fin d'un traitement (7 à 8 jours) associant amoxicilline et acide clavulanique.

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

Les tests cutanés à lecture immédiate

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

Allergie à la pénicilline et prise de céphalosporine (figure ci-dessous)

Une publication récente indique que le risque d'allergie croisée entre pénicillines et céphalosporines semble plus faible que ce qui était décrit il y a quelques années (1 à 10%), et encore moins importante pour les céphalosporines de 2ème et 3ème générations que pour celles de 1ère génération.

Il n'existe pas à ce jour de consensus véritable sur la prise en charge d'un patient allergique aux pénicillines justifiant d'une prescription de céphalosporine. Toutefois, il semble légitime, malgré l'absence de preuves dans la littérature, de contre-indiquer en ambulatoire cette classe d'antibiotique en cas d'allergie sévère à la pénicilline (et/ou s'il existe des tests cutanés positifs pour les pénicillines). Dans tous les autres cas et notamment, lors d'allergie à la pénicilline sans signe de gravité, la prescription de céphalosporine de 2ème ou 3ème génération peut être proposée.

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

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

