



**HAL**  
open science

## Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives

Quentin Philippot, Aurélien Dinh, Guillaume Voiriot

### ► To cite this version:

Quentin Philippot, Aurélien Dinh, Guillaume Voiriot. Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37 (1), pp.26-33. 10.1016/j.rmr.2019.10.006 . hal-02985838

**HAL Id: hal-02985838**

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02985838v1>

Submitted on 2 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives.**

Quentin PHILIPPOT<sup>(1)</sup>, Aurélien DINH<sup>(2,3)</sup>, Guillaume VOIRIOT<sup>(1,4)</sup>

1. Service de Réanimation et Surveillance continue médicochirurgicale, Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, AP-HP,
2. Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Raymond Poincaré, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France Ouest, AP-HP,
3. Université Versailles Saint-Quentin,
4. Groupe de recherche clinique CARMAS, Faculté de Médecine, Université Paris-Est, Créteil

**Titre court :**

Pneumonie et bon usage de l'antibiothérapie

**Auteur correspondant :**

Dr Guillaume VOIRIOT

Service de Réanimation et Surveillance continue médicochirurgicale, Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, 4 rue de la Chine, Paris 75020, France ;

Tél. 01 56 01 62 63 ; Fax 01 56 01 60 97 ;

Email : guillaume.voiriot@aphp.fr

**Conflits d'intérêts :** Quentin Philippot n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer. Au cours des 5 dernières années, Aurélien Dinh a été investigateur d'un essai clinique dont le promoteur est la DRCD de PARIS (PHRC national) était une organisation concernée par le thème de l'article car portant sur la durée de traitement des pneumonies aiguës communautaires. Aurélien Dinh a aussi réalisé du conseil auprès de Sanofi pour un essai sur les pneumonies.

rmr180129 "R1"

Au cours des 5 dernières années, Guillaume Voiriot a perçu des honoraires pour participation à des communications de la part de l'entreprise Biomérieux.

**Résumé :**

***Introduction :***

Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) sont responsables d'une part importante des prescriptions antibiotiques en France. Leur impact écologique encourage à développer des stratégies visant à en améliorer l'utilisation, notamment à en réduire la durée d'administration au cours de la PAC.

***Etat des connaissances :***

Au cours de la PAC, l'arrêt précoce de l'antibiothérapie, sous réserve d'une évolution clinique initiale favorable ou d'une cinétique de la procalcitonine décroissante, est étayé par plusieurs études. L'arrêt précoce permet une épargne antibiotique substantielle, sans augmenter les échecs thérapeutiques. La réduction de la durée d'antibiothérapie entraîne une diminution de l'émergence de bactéries résistantes. Elle pourrait aussi être associée à une meilleure observance et une réduction des coûts et des effets secondaires.

***Perspectives :***

Les outils diagnostiques d'amplification génique, notamment ceux incluant dans leurs panels des cibles bactériennes, permettent une amélioration de la documentation microbiologique au cours de la PAC. Ils devraient permettre l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant à un meilleur usage des antibiotiques.

***Conclusions :***

Ces pratiques de meilleur usage antibiotique au cours de la PAC pourraient être associées à un rapport bénéfice-risque important aux échelons individuels et collectifs. Elles permettraient en particulier un bénéfice écologique notable à l'ère de l'émergence des bactéries multirésistantes.

**Mots clefs :** antibiotiques, antibio-résistance, pneumonie, infections respiratoires

**Antibiothérapie courte au cours de la pneumonie aiguë communautaire : revue de la littérature et perspectives.**

**Short antibiotic treatment during community acquired pneumonia: review of the literature and perspectives.**

**Abstract:**

**Introduction:**

Community acquired pneumonia (CAP) account for a large part of antibiotic prescriptions in France. Their significant ecological impact supports the development of strategies for the improvement of their use, especially the reduction of the treatment duration during CAP.

**State of the art:**

During CAP, early antibiotic discontinuation, at the condition of a favorable initial clinical course, or of a significantly decreasing procalcitonin kinetic, is supported by several studies. The reduction of antibiotic treatment duration leads to a decrease of the emergence of resistant bacteria. It may also be associated with a better treatment observance and a decrease of the cost and of the side effects.

**Perspectives:**

The diagnostic tests based on molecular biology, especially those including some bacterial targets in their panel, allows an increase of the microbiologic documentation rates during CAP. They should enable the elaboration of therapeutic strategies for a better use of the antibiotics.

**Conclusions:**

These strategies of antibiotic treatment rationalization during CAP may be associated with a high benefice-risk ratio both at the individual and the community scales. Particularly, they may allow a substantial ecologic gain at the era of resistant bacteria.

**Keys words:** anti-bacterial agents, drug resistance, pneumonia, respiratory tract infections

La pneumonie aigue communautaire (PAC) est une maladie fréquente, grave et couteuse. Son incidence annuelle est estimée entre 1,6 et 9 cas pour 1000 habitants en Europe [1]. L'incidence annuelle des cas hospitalisés est estimée en France entre 0,9 et 2,7 cas pour 1000 habitants [2], pour une durée moyenne de séjour à l'hôpital de 13,6 jours, une admission en réanimation ou soins intensifs pour 10 à 20% des patients et une mortalité proche de 5% en moyenne, très variable selon l'âge et la population [2,3]. A l'échelle européenne, le coût annuel de prise en charge est estimé à 10,1 milliards d'euros et la mortalité annuelle à 230 000 décès, soit la première cause de décès par maladie infectieuse [4]. Les infections respiratoires basses rendent compte en France de près d'un quart des prescriptions antibiotiques faites en médecine de ville, soit le deuxième motif de prescription [5]. Au plan écologique, cette consommation importante entraîne une forte pression de sélection, qui participe à l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Cette problématique souligne la nécessité d'améliorer l'usage des antibiotiques au cours des PAC, par des stratégies d'antibiothérapie courte et/ou à durée personnalisée, guidée par l'évolution clinique initiale, par les biomarqueurs ou encore par l'utilisation des nouveaux tests diagnostiques moléculaires. Dans cette revue, nous proposons une synthèse des recommandations actuelles sur le sujet. Nous détaillons ensuite les bénéfices individuels et collectifs soutenant ces stratégies d'antibiothérapie courte et/ou personnalisée. Nous présentons enfin les données rapportées chez l'adulte et chez l'enfant soutenant ces stratégies.

### **Synthèse des recommandations relatives à la durée d'antibiothérapie au cours de la pneumonie aigue communautaire**

En 2007, les recommandations américaines proposaient de traiter une pneumonie aigüe communautaire par une antibiothérapie de 5 jours au minimum. Son arrêt était conditionné par une apyrexie persistante depuis au moins 48 à 72 heures et la présence au maximum d'un signe d'instabilité clinique associé à la pneumonie. Un traitement plus prolongé pouvait être envisagé en cas d'antibiothérapie initiale inadéquate ou de complication extra-pulmonaire associée [6]. En 2009, les recommandations britanniques recommandaient une antibiothérapie adaptée de 7 jours au cours de la pneumonie non compliquée de gravité légère à modérée, en ambulatoire comme à l'hôpital. Pour les pneumonies sévères non documentées, une durée de traitement de 7 à 10 jours était proposée. Cette durée pouvait être prolongée jusqu'à 14 jours,

voire 21 jours, selon le jugement clinique ou la documentation microbiologique (*Staphylococcus aureus*, entérobactérie) [7]. Dans la mise au point commune SPILF, AFSSAPS et SPLF de 2010, la durée de l'antibiothérapie des PAC était « classiquement » de 7 à 14 jours [8]. Enfin, les recommandations européennes de 2011 suggéraient que la durée de l'antibiothérapie ne devait pas dépasser 8 jours chez un patient présentant une réponse clinique satisfaisante. Surtout, ce texte était le premier à mentionner l'intérêt des biomarqueurs (procalcitonine) pour guider la durée du traitement [9].

On note cependant que l'adhérence des cliniciens à ces recommandations demeure insuffisante. Dans une étude de cohorte prospective publiée en 2015, ayant inclus 886 adultes pris en charge en médecine ambulatoire en France pour une PAC, la durée médiane de prescription de l'amoxicilline était de 10 jours [10]. Dans une étude de cohorte rétrospective publiée en 2018, ayant inclus 152 874 patients hospitalisés pour une PAC aux Etats-Unis, la durée médiane d'antibiothérapie était de 9,5 jours, et 69% des 18-64 ans et 67 % des plus de 65 ans étaient traités pendant plus de 7 jours [11].

### **Réduire la durée d'antibiothérapie au cours de la pneumonie aigue communautaire : un concept ancien**

Dès les années 40, des études suggéraient qu'un traitement antibiotique de durée égale ou inférieure à 5 jours était suffisant pour guérir la pneumonie à pneumocoque :

- En 1943, Keefer et coll. soulignaient, à propos de 500 patients traités par pénicilline, que la majorité de ceux présentant une pneumonie à pneumocoque semblaient guéris après 2 à 3 jours de traitement [12].
- En 1944, Dawson et coll. décrivaient 10 cas de pneumonies présumées à pneumocoques traités par pénicilline entre 2 et 3 jours en moyenne. L'évolution était favorable chez 8 patients sur 10 [13].
- La même année, Tillett et coll. rapportaient 46 cas de PAC présumées à pneumocoque traités par pénicilline. La durée de traitement était en moyenne de 3 jours. La mortalité était de 6.5 %. Les facteurs associés à une évolution clinique défavorable étaient la présence d'une maladie pulmonaire chronique ou d'un empyème pleural [14].
- En 1945, dans une étude rétrospective incluant 54 adultes hospitalisés pour une PAC à pneumocoque, Meads et coll. rapportaient une durée moyenne de traitement par

pénicilline de 4,5 jours. Dix décès étaient observés, dont 7 chez des patients moribonds à l'admission [15].

- Enfin, en 1970, dans un essai randomisé ayant comparé 1 jour et 5 jours de traitement et ayant inclus 150 patients traités pour une pneumonie non compliquée, Sutton et coll. objectivaient des taux d'échec thérapeutique similaires dans les 2 bras [16].

### **Réduire la durée de l'antibiothérapie au cours des infections respiratoires : des bénéfices individuels et collectifs**

*Au cours des infections respiratoires de l'enfant, la réduction de la durée de l'antibiothérapie limite l'émergence de résistances bactériennes.*

Des données chez l'enfant soutiennent un lien entre la durée de l'antibiothérapie au cours des infections respiratoires et le portage de bactéries résistantes. En France, dans une large population d'enfants (n=941) sans comorbidité âgés de 3 à 6 ans, l'exposition à une antibiothérapie par bêta-lactamine pendant plus de 5 jours au cours des 30 derniers jours était associée à une augmentation du portage nasopharyngé de pneumocoque résistant à la pénicilline [17]. Un travail australien similaire, prospectif, rapportait un risque comparable pour une exposition de plus de 7 jours au cours des 6 derniers mois [18]. Dans un essai randomisé comparant deux schémas d'antibiothérapie au cours des infections respiratoires de l'enfant, l'administration de fortes doses d'amoxicilline pendant une durée courte (5 jours) était associée à une réduction du risque d'acquisition de pneumocoque résistant à la pénicilline, comparativement à un traitement long (10 jours) à faible dose [19]. Enfin, chez l'adulte, la réduction de la durée de l'antibiothérapie au cours des pneumonies acquises sous ventilation mécanique de 15 à 8 jours limite le risque de récurrence de pneumonie due à un pathogène résistant [20].

*La réduction de la durée de l'antibiothérapie pourrait avoir d'autres bénéfices secondaires, relatifs à l'observance, aux effets secondaires et au coût.*

Au cours des infections respiratoires basses, la réduction de la durée de l'antibiothérapie contribue à améliorer l'observance thérapeutique [21]. Ainsi, dans l'étude randomisée de Schrag et coll., la réduction de l'antibiothérapie de 10 à 5 jours au cours des infections respiratoires de l'enfant était associée à une observance significativement plus élevée (82% vs.

74%,  $p=0,02$ ), définie comme la prise de 80 à 120% des doses d'antibiotiques prévues par le protocole [19].

La réduction de la durée d'antibiothérapie est aussi associée à une réduction des effets secondaires. Dans l'essai randomisé de Schuetz et coll., la réduction de la durée d'antibiothérapie observée dans le bras procalcitonine était associée à une réduction des effets secondaires imputables aux antibiotiques (nausées, diarrhées et éruption cutanée) [22]. Ce résultat était confirmé dans une méta-analyse récente, qui regroupait 26 essais évaluant l'utilisation de la procalcitonine pour guider le traitement des infections respiratoires basses. La moindre exposition aux antibiotiques dans le groupe procalcitonine était associée à une réduction des effets secondaires imputables aux antibiotiques (16 % vs. 22 % dans le groupe contrôle ; OR 0,68 ; IC 95 % [0,57 à 0,82] ;  $p < 0,0001$ ) [23].

Enfin, considérant que l'antibiothérapie compte pour 10 à 20% du coût de prise en charge d'un cas de PAC toute gravité confondue [24], la réduction de sa durée pourrait logiquement contribuer à baisser le fardeau économique pour la communauté. Cette hypothèse n'est cependant pas étayée de donnée solide à ce jour. Opmeer et coll. ont réalisé une analyse médico-économique d'un essai randomisé comparant une antibiothérapie courte à une antibiothérapie longue chez des patients hospitalisés pour une pneumonie aigüe communautaire non grave. Il était objectivé une tendance à un moindre cout global dans le bras de traitement court [25].

### **Une durée d'antibiothérapie courte, guidée par l'évolution clinique initiale sous traitement : des résultats encourageants, à confirmer**

En 2006, El Moussaoui et coll. ont évalué une stratégie originale de traitement court. Au cours d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle, 119 adultes (âge médian 54 ans (40 - 70) dans le groupe intervention et 60 ans (40 - 74) dans le groupe contrôle) sans comorbidité, hospitalisés pour une PAC de gravité légère à moyenne (Score de Fine classes II-III : 72 %) ont été inclus. Les patients qui présentaient une amélioration clinique (définie par un gain d'au moins deux points du PAC score, une température  $< 38$  °C et la capacité à la prise orale du traitement) après 3 jours de traitement par amoxicilline recevaient 5 jours additionnels du même antibiotique ou de placebo selon la randomisation. Les taux de succès clinique, défini par la régression des signes cliniques et radiologiques liés à la pneumonie, n'étaient pas

significativement différents entre les deux groupes à J10 (93 % groupe intervention vs. 93 % groupe contrôle ; différence 0,1 % ; IC 95 % [- 9 à 10 %] ) et à J28 (90 % groupe intervention vs. 88 % groupe contrôle ; différence 2 % ; IC 95 % [- 9 à 15 %]) [26]. Ces résultats tendent à démontrer l'efficacité d'un traitement antibiotique très court (3 jours) en cas d'évolution initiale favorable. Dix ans plus tard, un nouvel essai contrôlé randomisé, ouvert, a évalué une autre stratégie basée sur la réponse clinique. Dans cet essai, la durée d'antibiothérapie était personnalisée : la poursuite de l'antibiothérapie était guidée quotidiennement par l'évolution de la réponse clinique définie par l'obtention des critères de stabilité de l'IDSA (ou critère de Halm). Trois cent douze adultes hospitalisés pour une PAC de gravité légère à modérée (Score de Fine classes I-III : 61 %) ont été inclus. Dans le groupe intervention, l'antibiothérapie pouvait être arrêtée après 48 heures d'obtention de la stabilité clinique et au moins 5 jours de traitement telle que définie dans les recommandations ATS/IDSA [6]. Dans le groupe contrôle, la durée de l'antibiothérapie était laissée à la discrétion du clinicien. La stratégie intervention était associée à une durée d'antibiothérapie plus courte (5 jours vs. 10 jours,  $p < 0,001$ ), sans différence significative entre les deux groupes quant aux taux de succès clinique. Cet essai souffrait néanmoins de limites, relatives à la durée très prolongée d'antibiothérapie dans le groupe contrôle, ou encore à l'utilisation prédominante de fluoroquinolone anti-pneumococcique [27].

Fort de ces données, Aurélien Dinh et Anne-Claude Crémieux ont récemment coordonné un nouveau travail de recherche clinique sur cette thématique. L'essai, contrôlé randomisé contre placebo (*Pneumonie Traitement Court*, PHRC 12-202.0496), mené dans 20 centres en France, vise à démontrer la non-infériorité (marge 10%) d'un traitement court (3 jours) par bêta-lactamine, *versus* un traitement long (8 jours) chez des adultes hospitalisés pour une PAC modérément sévère. Les patients présentant les critères de stabilité après 3 jours de traitement (obtention de l'apyrexie et critères de stabilité IDSA présents [6]) étaient randomisés et recevaient 5 jours additionnels d'amoxicilline-acide clavulanique ou 5 jours de placebo. Le critère de jugement principal était la guérison clinique à J15, définie par la persistance de l'apyrexie et la régression des symptômes usuels de pneumonie. Comparativement au travail d'El Moussaoui et coll. détaillé plus haut [26], de design similaire, cette étude ambitieuse d'inclure une population moins sélectionnée, plus âgée et plus sévère, correspondant à celle que nous rencontrons habituellement dans les services d'hospitalisation conventionnelle. Les

résultats de cet essai sont attendus prochainement. En cohérence avec les travaux discutés ici, ils pourraient confirmer qu'une durée d'antibiothérapie courte, sous réserve d'une évolution clinique initiale favorable, est possible dans cette indication, permettant ainsi de diminuer l'exposition aux antibiotiques sans risque d'échec thérapeutique.

### **Une durée d'antibiothérapie raccourcie, guidée par un biomarqueur (procalcitonine) : déjà des résultats solides**

La procalcitonine, pre-pro-peptide précurseur de l'hormone thyroïdienne calcitonine et dérivant pour l'essentiel de tissus non thyroïdiens, est étudiée depuis plusieurs années pour sa capacité à discerner les infections bactériennes des infections virales ou des causes non infectieuses [28,29]. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont ainsi explorés son intérêt pour limiter l'antibiothérapie au cours des infections des voies aériennes, c'est-à-dire pour limiter son initiation et favoriser son arrêt précoce [22,30–36]. Parmi ceux-ci, six ont concernés des populations de patients hospitalisés [22,32–36] et cinq ont inclus exclusivement [32,34] ou partiellement des PAC [22,33,36]. Ces 5 essais, qui ont inclus au total 2241 patients, avaient en commun d'utiliser un algorithme similaire d'initiation et d'arrêt de l'antibiothérapie basé sur les taux plasmatiques de procalcitonine, soit uniquement à l'admission [33,36], soit à l'admission et secondairement au cours du séjour à l'hôpital [22,32,34]. Le critère de jugement principal était la durée d'antibiothérapie totale [36], à 14 jours [33] ou à 28 jours [32,34] ou un critère composite d'évolution défavorable dans un des essais [22]. Ces essais montraient une réduction de la durée d'antibiothérapie dans le bras de traitement guidé par la procalcitonine, de 34 à 50% lorsque le dosage était répété au cours du séjour [22,32,34] et de 15% à 25% lorsque la procalcitonine n'était mesurée qu'à l'admission à l'hôpital [33,36]. La mortalité était similaire dans les groupes procalcitonine (58/1112 ; 5,2%) et contrôle (58/1129, 5,1%). Dans l'essai non infériorité mené par Schuetz et coll., 1359 patients étaient inclus dont 925 présentaient une PAC. Le taux d'évolution défavorable (admission en soins intensifs, survenue de complications spécifiques de l'infection respiratoire basse, récurrence de l'infection nécessitant une antibiothérapie dans les 30 jours suivant la randomisation, décès) était similaire entre les deux groupes. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 5,7 jours (médiane 5 jours ; IQR [1-8]) dans le groupe procalcitonine et de 8,7 jours (médiane 9 jours ; IQR [6 à 11]) dans le groupe contrôle (- 34.8 % ; IC 95 % [-40,3 à -28,7 %]). Dans le sous-

groupe des patients pneumoniques, la durée moyenne d'antibiothérapie était de 7,2 jours (médiane 7 jours ; IQR [4 à 10]) dans le groupe procalcitonine et de 10,7 jours (médiane 10 jours ; IQR [8 à 12]) dans le groupe contrôle (- 32,4 % ; IC 95 % [- 37,6 à - 26,9 %]) [22].

Un essai additionnel mené en réanimation est à mentionner. Six cents trente patients suspects d'infection bactérienne dont 180 PAC ont été randomisés. L'application d'un algorithme d'initiation et d'interruption de l'antibiothérapie basé sur la valeur et la cinétique de la procalcitonine permettait une augmentation de la durée sans antibiotique (2,7 jours ; IC 95 % [1,4 à 4,1] ;  $p < 0,0001$ ) principalement grâce à une diminution de la durée de traitement. Dans le sous groupe des patients PAC, la durée moyenne d'antibiothérapie était de 5,5 jours dans le groupe procalcitonine et de 10,5 jours dans le groupe contrôle (- 5 jours ; IC 95 % [- 6,6 à - 3,4] ;  $p < 0,0001$ ). La mortalité à 28 jours et 60 jours était similaire entre les deux groupes. Ces résultats étaient obtenus en dépit d'une adhérence faible à l'algorithme chez les cliniciens (non adhérence chez 162 patients du groupe procalcitonine soit 53 %).

Dans la méta-analyse récente de Schuetz et coll. qui visait à étudier la sécurité d'utilisation de la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses, 6708 patients issus de 26 essais randomisés ont été inclus, dont 2910 patients traités pour une PAC. La mortalité à 30 jours était significativement diminuée dans le groupe procalcitonine par rapport au groupe contrôle (9 % vs. 10 % respectivement ; OR 0,83 ; IC 95 % [0,7 à 0,99] ;  $p = 0,037$ ). L'exposition aux antibiotiques était significativement réduite dans le groupe procalcitonine (- 2,43 jours ; IC 95 % [- 2,71 à - 2,15] ;  $p < 0,0001$ ). Dans le sous-groupe des patients PAC, cette réduction était principalement liée à une diminution de la durée de l'antibiothérapie (groupe procalcitonine vs. groupe contrôle : 8,0 vs. 10,5 jours respectivement ; - 2,45 jours ; IC 95 % [- 2,87 à - 2,02] ;  $p < 0,0001$ ) [23].

### **Un arrêt précoce de l'antibiothérapie guidé par les résultats des tests diagnostiques d'amplification génique : des données seulement préliminaires**

Le développement récent de tests d'amplification génique faciles d'utilisation, sensibles, reproductibles et au délai de rendu court est en voie de transformer radicalement les modalités du diagnostic microbiologique au cours de la pneumonie. Ces mPCR (*multiplex Polymerase Chain Reaction*) couvrent un large panel de virus respiratoires et incluent aussi souvent des bactéries intracellulaires (*Legionella*, *Chlamydothyla*, *Mycoplasma*). Elles sont utilisables sur

des prélèvements respiratoires proximaux (lavage/aspiration nasopharyngé, écouvillon nasopharyngé, écouvillon de gorge) ou distaux (aspiration trachéale, lavage bronchoalvéolaire) y compris sur expectoration [37].

#### *Réduction des indications aux antibiotiques*

Utilisés de manière exploratoire dans plusieurs cohortes de PAC à l'hôpital et en réanimation, ces tests génomiques ont permis une documentation microbiologique chez 59 à 92% des patients, essentiellement à la faveur d'une augmentation de la documentation virale [38–42]. L'utilisation en pratique clinique courante de ces tests pourrait contribuer à améliorer l'usage des antibiotiques en réduisant leur indication. En effet, la prise en compte d'une documentation virale, sans documentation bactérienne concomitante en dépit d'une stratégie diagnostique volontariste, pourrait encourager à une abstention ou à une interruption précoce de l'antibiothérapie. A ce jour, un seul travail a exploré cette hypothèse. Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé monocentrique nord-américain, ayant inclus 59 patients hospitalisés pour une infection non grave des voies aériennes inférieures. Dans le bras intervention seulement étaient réalisés une mPCR respiratoire et le dosage de la procalcitonine à l'admission et au cours du séjour. Un algorithme d'interruption de l'antibiothérapie basé sur la procalcitonine, semblable à celui proposé dans les travaux rapportés plus hauts, était proposé dans le bras intervention, les cliniciens disposant par ailleurs du résultat de la mPCR. La durée totale d'antibiothérapie était le critère de jugement principal, et elle ne différait pas entre les deux groupes. Mais lorsque le sous-groupe du bras intervention dit à faible risque d'infection bactérienne (mPCR positive pour au moins un virus et procalcitonine basse) était comparé au groupe contrôle, il était observé une tendance à une durée d'antibiothérapie moindre (2 jours vs. 4 jours,  $p = 0,11$ ) et une proportion moindre de patients quittant l'hôpital sous antibiotique (20% vs. 45%,  $p = 0,002$ ) [43].

#### *Réduction du spectre antibiotique*

Très récemment, des mPCR respiratoires de nouvelle génération ont été mises au point. Leurs panels incluent, outre la plupart des virus respiratoires humains, les principales bactéries pourvoyeuses d'infection des voies aériennes basses. Elles pourront aussi proposer une analyse semi-quantitative de la charge bactérienne ainsi que la détection de certains gènes de résistances. Leur intérêt dans le diagnostic microbiologique, en complément des investigations bactériologiques conventionnelles, et leur impact thérapeutique, notamment

dans l'usage des antibiotiques, pourraient être très importants. Dans une cohorte de 323 patients hospitalisés pour une PAC, Gadsby et coll. ont utilisé une mPCR ciblant 26 pathogènes dont 13 bactéries. Au moins un prélèvement respiratoire était disponible pour chaque patient. Au moins une bactérie était identifiée chez 262 (81%) des patients par la mPCR, contre seulement 127 (39%) des patients par la culture bactérienne conventionnelle. Par ailleurs, au moins un virus était détecté par mPCR chez 98 (30%) patients. Globalement, au moins un pathogène était détecté chez 280 (87%) patients. Parmi les 127 prélèvements positifs en culture, la mPCR était positive 125 fois au même germe au moins, soit seulement 2 faux négatifs de la mPCR. Parmi les 268 patients exposés aux antibiotiques dans les 72 heures précédant la réalisation du prélèvement respiratoire, au moins une bactérie était identifiée chez 208 (78%) des patients par la mPCR, contre seulement 86 (32%) des patients par culture conventionnelle. Les auteurs ont analysé a posteriori l'impact potentiel de la mPCR sur l'adaptation de l'antibiothérapie. Ils ont ainsi estimé qu'une désescalade antibiotique aurait été réalisable chez 247 (77%) des patients et un élargissement du spectre aurait été nécessaire chez 19 (6%) patients. La désescalade antibiotique aurait consisté pour l'essentiel à un changement de la bêta-lactamine pour l'amoxicilline et un arrêt du partenaire anti-atypiques [44]. Ces données préliminaires devraient prochainement être enrichies par d'autres travaux, interventionnels, proposant l'utilisation de mPCR de nouvelle génération dans des stratégies d'adaptation et d'interruption précoces de l'antibiothérapie (NCT03452826).

## **Conclusions**

L'application de stratégies thérapeutiques visant à raccourcir la durée de l'antibiothérapie au cours de la PAC est prometteuse. L'arrêt après 3 à 5 jours du traitement, sous réserve d'une évolution clinique initiale favorable, permettrait une épargne antibiotique substantielle, sans augmenter les échecs thérapeutiques. L'utilisation de la procalcitonine et de sa cinétique de décroissance sous traitement est aussi étayée de données solides. Les outils diagnostiques d'amplification génique, notamment ceux de nouvelle génération incluant dans leurs panels des cibles bactériennes, devraient également encourager des stratégies thérapeutiques visant à un meilleur usage des antibiotiques et une réduction du spectre. Le rapport risque-bénéfice aux échelons individuels et collectifs pourrait être important. L'épargne antibiotique pourrait

rmr180129 "R1"

notamment rendre compte d'un gain écologique notable, d'importance à l'ère de l'émergence des bactéries résistantes.

***Intérêts en lien avec le thème du manuscrit :***

Quentin Philippot n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer. Au cours des 5 dernières années, Aurélien Dinh a été investigateur d'un essai clinique dont le promoteur est la DRCD de PARIS (PHRC national) était une organisation concernée par le thème de l'article car portant sur la durée de traitement des pneumonies aiguës communautaires. Aurélien Dinh a aussi réalisé du conseil auprès de Sanofi pour un essai sur les pneumonies. Au cours des 5 dernières années, Guillaume Voiriot a perçu des honoraires pour participation à des communications de la part de l'entreprise Biomérieux.

## Références

- [1] Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000;15:757–63.
- [2] Ostermann H, Garau J, Medina J, Pascual E, McBride K, Blasi F. Resource use by patients hospitalized with community-acquired pneumonia in Europe: analysis of the REACH study. *BMC Pulm Med* 2014;14:36.
- [3] Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 2013;14:44.
- [4] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71–9. doi:10.1136/thx.2009.129502.
- [5] L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.
- [6] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;44 Suppl 2:S27–72. doi:10.1086/511159.
- [7] Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64 Suppl 3:iii1–55. doi:10.1136/thx.2009.121434.
- [8] Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte  
Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive 2010.
- [9] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:E1–59. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- [10] Partouche H, Du Vaure CB, Personne V, Le Cossec C, Garcin C, Lorenzo A, et al. Suspected community-acquired pneumonia in an ambulatory setting (CAPA): a French prospective observational cohort study in general practice. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15010.
- [11] Yi SH, Hatfield KM, Baggs J, Hicks LA, Srinivasan A, Reddy S, et al. Duration of Antibiotic Use Among Adults With Uncomplicated Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;66:1333–41. doi:10.1093/cid/cix986.
- [12] Keefer CS, Blake FG, Marshall EK, Lockwood JS, Wood WB. Penicillin in the treatment of infections: a report of 500 cases. *J Am Med Assoc* 1943;122:1217–24.
- [13] Dawson MH, Hobby GL. The Clinical Use of Penicillin Observation In One Hundred Cases. *JAMA* 1944;124:611–22.
- [14] Tillett WS, Cambier MJ, McCormack JE. The Treatment of Lobar Pneumonia and Pneumococcal Empyema with Penicillin. *Bull N Y Acad Med* 1944;20:142–78.
- [15] Meads M, Harris WH, Finland M. Treatment of Pneumococcal Pneumonia with Penicillin. *N Engl J Med* 1945;232:747–55.
- [16] Sutton DR, Wicks AC, Davidson L. One-day treatment for lobar pneumonia. *Thorax* 1970;25:241–4.
- [17] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-

resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365–70.

[18] Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of  $\beta$ lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28.

[19] Schrag SJ, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286:49–56.

[20] Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588–98. doi:10.1001/jama.290.19.2588.

[21] Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:897–903.

[22] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059–66.

[23] Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95–107.

[24] Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, Kumar A, Popovian R. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998;20:820–37.

[25] Opmeer BC, el Moussaoui R, Bossuyt PMM, Speelman P, Prins JM, de Borgie CAJM. Costs associated with shorter duration of antibiotic therapy in hospitalized patients with mild-to-moderate severe community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1131–6. doi:10.1093/jac/dkm313.

[26] el Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355. doi:10.1136/bmj.332.7554.1355.

[27] Uranga A, España PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257–65. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3633.

[28] Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984;167:93–7.

[29] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.

[30] Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008;168:2000–7.

[31] Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010;36:601–7. doi:10.1183/09031936.00163309.

[32] Long W, Deng X-Q, Tang J-G, Xie J, Zhang Y-C, Zhang Y, et al. The value of serum procalcitonin in treatment of community acquired pneumonia in outpatient. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009;48:216–9.

- [33] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7. doi:10.1016/S0140-6736(04)15591-8.
- [34] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93. doi:10.1164/rccm.200512-1922OC.
- [35] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
- [36] Kristoffersen KB, Søgaaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:481–7. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02709.x.
- [37] Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Yield of Sputum for Viral Detection by Reverse Transcriptase PCR in Adults Hospitalized with Respiratory Illness. *J Clin Microbiol* 2012;50:21–4. doi:10.1128/JCM.05841-11.
- [38] Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014;59:62–70. doi:10.1093/cid/ciu237.
- [39] Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, Nguyen LBL, Neuville M, Morbieu C, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 2016;20:375. doi:10.1186/s13054-016-1517-9.
- [40] Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 2013;68:1000–6. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203551.
- [41] Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42–8. doi:10.1136/thx.2006.075077.
- [42] Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC, Graffelman WA, van den Broek PJ, Claas EC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005;41:345–51.
- [43] Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis* 2015;212:1692–700. doi:10.1093/infdis/jiv252.
- [44] Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;62:817–23. doi:10.1093/cid/civ1214.