

**ANTIBIOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN PRATIQUE COURANTE :
Exacerbations de Bronchite Chronique**

**RECOMMANDATIONS
ET
ARGUMENTAIRE**

GROUPE DE TRAVAIL

C. PERRONNE (président, infectiologue, Garches)
N. HOOG-LABOURET (responsable de projet, Afssaps)
A. de GOUELLO (chargé de projet, Paris)
D. BENHAMOU (coordinateur, Rouen)
C. ATTALI, généraliste, Epinay sous Sénart
P. CHAUMIER, pneumologue, Les Mureaux
C. DENIS, Afssaps
B. HOEN, infectiologue, Besançon
I. PELLANNE, Afssaps
M.R. ROUQUET, pneumologue, Toulouse
B. SCHLEMMER, réanimation, Paris
F. TREMOLIERES, interniste, Mantes La Jolie

GROUPE DE LECTURE

P. BERCHE, microbiologiste, Paris
S. BOBINORL, Le Kremlin Bicetre
Y. BOMPART, pédiatre, Paris
M. BONNECARRERE, généraliste, Albi
A. BOURRILLON Antoine, pédiatre, Paris
M. BRE Michel, ORL, Toulon
P. CAMIER, pédiatre, Talence
Y. CAPELIE, ORL, Joue Les Tours
P. CARLE, ORL, Aulnay sous Bois
D. CAU, pédiatre, Cherbourg
P. CARRE, pneumologue, Carcassonne
P. CHARBONNEAU, réanimateur, Caen
C. CHIDIAC, infectiologue, Lyon
J. CLAVERO, généraliste, Paris
C. CLEMENT, généraliste, Servian
B. COLLEAUX, ORL, Bourg En Bresse
M. CORNETTE, généraliste, Verno
F. CORRARD, pédiatre, Combs La Ville
D. COUPEZ, ORL, Paris
J. DE BLIC, pneumo-pédiatre, Paris
P. DELAVAL, pneumologue, Rennes
P. DEVULDER, interniste, Lille
JJ. FERRON, généraliste, Nantes
JP. FERRY, généraliste, Audincourt
D. FLORET, pédiatre, Lyon
F. FORTIN, pneumologue, Lille
T. FROISSANT, généraliste, Brunoy
J. GAILLAT, infectiologue, Annecy
D. GAREL, pédiatre, Paris
J. GERHARDT, ORL, Nantes
JP. GRIGNET, pneumologue, Denain
J. GRUNBERG, pédiatre, Paris
D. HAMIEAU, pédiatre, Argenteuil
A. HAYAT, pédiatre, Paris
G. HUCHON, pneumologue, Paris
J. LAGARDE, généraliste, L'isle Jourdain
JN. LAURIER, ORL, Nanterre
J. LEBLOND, ORL, Annecy
R. LECLERC, bactériologiste, Caen
JL. LEMASSON, généraliste, Castillon La Bataille
P. LEOPHONTE, pneumologue, Toulouse
D. LIVON, pédiatre, Marseille
Y. MARTINAT, pneumologue, Lyon
C. MAYAUD, pneumologue, Paris
M. NAVEL, pédiatre, Ancenis
S. PACAUD, ORL, Valence
M. PANSU, ORL, VilleFranche Sur Saône
JF. PAQUERIAUD, généraliste, St Usuge
H. PEGLIASCO, pneumologue, Marseille
P. PERDRIX, généraliste, Vernon
S. PICCOLI, généraliste, Tournefeuille
O. PINARD Odile, pédiatre, Saint Sebastien
D. PIPERNO, pneumologue, Lyon
JM. POLONOVSKI, ORL, Le Chesnay
J. RAMBAUD, généraliste, Bombas
P. REINERT, pédiatre, Creteil

V. RENARD, généraliste, Saint-Maur
M. ROBERT, pédiatre, Chambéry
Y. ROGEAUX, pneumologue, Villeneuve d'Ascq
T. SOUSSI, ORL, Paris
M. TAULELLE, pneumologue, Nîmes
R. THIBON, généraliste, Nîmes
D. TIXIER LANDRIN, généraliste, Vaujour

COMITE DE VALIDATION

G. BOUVENOT (président, thérapeutique, Marseille)
J.F. BERGMANN (vice-président, thérapeutique, Paris)
J.M. ALEXANDRE, Afssaps
M. AUBIER, pneumologue, Paris
B. BANNWARTH, pharmacologue, rhumatologue, Bordeaux
C. BELORGEY-BISMUT, Afssaps
B. CAMELLI généraliste, Paris
C. CAULIN, président de la Commission d'AMM, Paris
C. DENIS, Afssaps
N. DUMARCET, Afssaps
B. DUPUIS, président de la Commission de Transparence, Lille
F. FLEURETTE, Afssaps
C. FUNCK-BRENTANO, pharmacologue clinicien, cardiologue, Paris
C. LE JEUNNE, thérapeutique, Paris
M. PETIT, psychiatre, Sotteville Les Rouen
O. REVEILLAUD, généraliste, Verrières Le Buisson
C. RICHE, président de la Commission de Pharmacovigilance, Brest
G. ROSTOKER, Afssaps
C. THERY, cardiologue, Lille
F. TREMOLIERES, infectiologue, interniste, Mantes La Jolie
O. WONG, généraliste, Paris

A. TONNEL, pneumologie, Lille
JP. STAHL, infectiologue, Grenoble
P. VEYSSIER, interniste, Compiègne
A. VUONG, ORL, Boulogne
C. ZINGUEDAU, généraliste, Dreux
P. ZUCK, pneumologue, Metz

SOMMAIRE

RECOMMANDATIONS.....	1
ARGUMENTAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	8
...	
1. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	10
1.1. BRONCHITE CHRONIQUE.....	10
1.1.1. Stades évolutifs.....	10
1.1.2. Autres critères évolutifs.....	10
1.1.3. Emphysème.....	11
1.1.4. Diagnostic différentiel.....	11
1.1.4.1. Asthme.....	11
1.1.4.2. Dilatation des bronches.....	11
1.2. EXACERBATIONS DE BRONCHITE CHRONIQUE.....	13
1.2.1. Diagnostic différentiel.....	13
1.2.2. Diagnostic clinique.....	13
1.2.3. Examens complémentaires.....	14
1.2.3.1. En période d'accalmie : bilan de base.....	14
1.2.3.2. Au moment d'une exacerbation.....	14
1.2.4. Prise en charge du patient (ambulatoire ou en hospitalisation).....	15
2. JUSTIFICATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE.....	15
2.1. ÉTIOLOGIE DES EXACERBATIONS.....	15
2.1.1. Généralités.....	15
2.1.2. Causes infectieuses.....	15
2.1.2.1. Causes bactériennes.....	16
2.1.2.2. Causes virales.....	17
2.1.3. Causes non infectieuses.....	17
2.1.4. Rôle de l'inflammation bronchique.....	18
2.2. EFFICACITÉ DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE.....	18
2.2.1. Essais thérapeutiques comparant les antibiotiques versus placebo.....	18
2.2.2. Relations et discordances entre les données bactériologiques de sensibilité aux antibiotiques et les résultats cliniques.....	19
2.3. INTÉRÊT PRONOSTIC DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE.....	20

2.3.1. Morbidité et mortalité de l'exacerbation.....	20
2.3.2. Rôle de la surinfection dans l'aggravation.....	20
2.3.3. Rôle de la colonisation chronique dans l'aggravation.....	20
2.4. INDICATIONS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE.....	21
 3. CHOIX DE L'ANTBIOTHERAPIE.....	 22
3.1. RÉSISTANCE DES GERMES.....	22
3.2. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES COMPARANT LES ANTIBIOTIQUES ENTRE - EUX.....	23
3.3. HIÉRARCHISATION DU CHOIX DES ANTIBIOTIQUES.....	23
3.4. CARACTÉRISTIQUES DES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS DANS LES EXACERBATIONS DE BRONCHITE CHRONIQUE.....	24
3.4.1. Posologies.....	24
3.4.2. Durée du traitement.....	24
3.5. QUELS ANTIBIOTIQUES UTILISER?.....	24
3.5.1. Antibiotiques du groupe 1.....	25
3.5.2. Antibiotiques du groupe 2.....	26
LISTE DES TABLEAUX.....	27
 BIBLIOGRAPHIE.....	 36

RECOMMANDATIONS

Afin de limiter la survenue d'effets indésirables et l'émergence de plus en plus fréquente de résistances bactériennes, la prescription des antibiotiques doit être réservée aux seules situations cliniques où leur efficacité a été démontrée.

Pour l'élaboration de ces recommandations en matière d'antibiothérapie, sont pris en compte les données d'épidémiologie microbienne et le spectre des antibiotiques. Ainsi, il est possible que certains antibiotiques ayant l'AMM ne soient pas recommandés dans ce texte.

INTRODUCTION

L'antibiothérapie est souvent utilisée en pratique courante dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique, bien que les résultats des études comparant l'antibiothérapie au placebo soient contradictoires.

Les exacerbations de bronchite chronique peuvent être d'origine bactérienne, virale ou d'origine non infectieuse. En cas d'origine bactérienne, l'antibiothérapie n'est le plus souvent bénéfique que chez les malades souffrant d'un syndrome obstructif.

Les indications du traitement antibiotique reposent sur la reconnaissance de l'exacerbation, de sa possible origine bactérienne et du risque évolutif dû à l'état respiratoire de base. Lorsque l'antibiothérapie est indiquée, le choix de l'antibiotique repose sur l'état respiratoire et la fréquence des exacerbations.

Les autres pathologies bronchiques (asthme, dilatation des bronches (DDB)) doivent être reconnues et ne pas être confondues avec une bronchite chronique. Il faut notamment y penser chez un sujet non fumeur.

Les présentes recommandations ne s'appliquent ni à l'asthme paroxystique ni à l'asthme à dyspnée continue peu évolué pour lesquels il n'y a pas d'indication de l'antibiothérapie, ni à la DDB. Elles peuvent s'appliquer à l'asthme à dyspnée continue à un stade évolutif tardif, qui présente de grandes similitudes avec la bronchite chronique obstructive.

DIAGNOSTIC DE LA BRONCHITE CHRONIQUE ET DE SON STADE

Chez tout sujet souffrant d'une toux chronique avec expectoration, il faut évaluer en période d'accalmie le type de bronchopathie et l'état respiratoire de base en cas de bronchite chronique.

Le bilan de base comprend une radiographie pulmonaire et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec au minimum une mesure du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS). Une gazométrie de base est nécessaire en cas de syndrome obstructif sévère ou en cas de dyspnée de repos.

En l'absence de bilan pneumologique préalable, le praticien appréciera dans l'immédiat l'existence ou non d'une dyspnée chronique (d'effort ou de repos) préalable à l'exacerbation.

Tableau A : Définition des stades de la bronchite chronique

	Bronchite chronique simple	Bronchite chronique obstructive	Bronchite chronique obstructive avec IRC
Définition clinique (et paraclinique)	Expectoration quotidienne pendant au moins trois mois consécutifs au cours d'au moins 2 années consécutives.	Bronchite chronique avec obstruction persistante des petites voies aériennes, associée ou non à une réversibilité partielle (sous bêtamimétiques, anticholinergiques, corticoïdes), une hypersécrétion bronchique, ou un emphysème pulmonaire.	Bronchite chronique obstructive associée à une hypoxémie de repos en dehors des exacerbations.
En pratique	Toux et expectoration chroniques sans dyspnée avec VEMS >80 %.	Dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35% et 80% et absence d'hypoxémie de repos.	Dyspnée de repos et/ou VEMS < 35% et hypoxémie de repos (PaO ₂ <60 mm Hg ou 8 kPa).

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'EXACERBATION

Le diagnostic de l'exacerbation se fait sur l'association d'une bronchite chronique pré-existante et d'une acutisation des symptômes respiratoires.

Il convient d'éliminer les nombreuses causes non infectieuses : insuffisance cardiaque gauche (8 à 26% des cas), arythmie (5 à 21% des cas), médicaments (25% dans une étude), embolie pulmonaire, pneumothorax, bronchospasme, allergie, conditions climatiques, épaissement des sécrétions, irritants bronchiques, tabac, reflux gastro-oesophagien, cancer, chirurgie.

L'origine infectieuse de l'exacerbation est trouvée dans 42 à 61% des cas. Des éléments d'orientation en faveur d'une origine bactérienne sont observés dans environ la moitié des cas. L'aspect purulent de l'expectoration, pris isolément, n'est pas un argument suffisant de l'origine bactérienne et aucune étude n'a validé ce signe isolé. C'est la persistance et surtout l'augmentation du volume et de la purulence de l'expectoration au cours du temps qui plaident en faveur de la responsabilité des bactéries.

Le recours aux critères cliniques de la triade d'Anthonisen reste le moyen actuellement le plus adapté à la pratique courante pour le diagnostic d'exacerbation d'origine bactérienne (recommandation de Grade B) :

- augmentation du volume de l'expectoration,
- augmentation de la purulence de l'expectoration,
- augmentation de la dyspnée.

L'existence d'au moins deux des critères de cette triade évoque une origine bactérienne.

La fièvre est un critère en faveur de l'origine infectieuse de l'exacerbation. Inconstante en cas d'infection, elle ne permet pas de distinguer une origine virale d'une origine bactérienne. Son intensité n'est pas un argument en faveur d'une origine bactérienne. En revanche, sa persistance au 4^{ème} jour d'évolution doit faire évoquer une infection bactérienne (surinfection bronchique ou pneumonie).

La présence de signes ORL associés (rhinorrhée, dysphagie haute, etc...) oriente vers une infection virale.

- **INDICATIONS DE LA RADIOGRAPHIE PULMONAIRE**

Le principal intérêt de la radiographie pulmonaire est de confirmer une pneumonie (pneumonie franche lobaire aiguë ou pneumonie atypique) en cas de doute (Accord professionnel). La distinction clinique entre pneumonie (rare) et bronchite (très fréquente) est parfois difficile.

La radiographie pulmonaire est recommandée dans les formes fébriles :

- dès la première consultation, en cas de fièvre associée à une douleur thoracique ou à des râles crépitants,
- lors d'une réévaluation, en cas de persistance anormale de la fièvre (fièvre > 38°C au-delà du 3ème jour d'évolution de l'exacerbation), associée à une douleur thoracique ou à des râles crépitants.

L'existence d'une pneumonie est une indication formelle à l'antibiothérapie (cf Recommandations Afssaps sur ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE EN PRATIQUE COURANTE: pneumopathies communautaires).

- **INDICATIONS DE L'EXAMEN CYTO-BACTÉRIOLOGIQUE DE L'EXPECTORATION**

L'examen cyto-bactériologique de l'expectoration est habituellement inutile et n'est pas recommandé en routine (Accord professionnel).

INDICATIONS DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Il est souvent difficile de poser à bon escient une indication d'antibiothérapie lors de la 1ère consultation, lorsque celle-ci est précoce par rapport au début d'évolution de l'épisode pathologique. Une surveillance clinique est indispensable, devant conduire à une réévaluation au cours des 2 ou 3 jours suivants.

Différentes attitudes thérapeutiques sont recommandées.

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique simple

. En 1ère intention, l'antibiothérapie n'est pas recommandée, même en présence de fièvre (recommandation de Grade B).

. Lors de la réévaluation effectuée les 2^{ème} ou 3^{ème} jours suivants (ou lors d'une 1^{ère} consultation tardive), l'antibiothérapie n'est recommandée que devant une forme fébrile, en cas de persistance de la fièvre (>38°C au-delà du 3ème jour d'évolution de l'exacerbation) (recommandation de Grade C).

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive (c'est-à-dire, dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35% et 80%, hors épisode d'exacerbation).

. En 1ère intention, l'antibiothérapie n'est recommandée qu'en présence d'au moins 2 critères de la triade d'Anthonisen (recommandation de Grade B).

. Lors de la réévaluation (ou lors d'une 1^{ère} consultation tardive), l'antibiothérapie n'est recommandée que pour une forme fébrile, en cas de persistance de la fièvre (>38°C au-delà du 3ème jour d'évolution de l'exacerbation) (recommandation de

Grade C) ou, en l'absence de fièvre, en cas d'apparition d'au moins 2 des critères de la triade d'Anthonisen (recommandation de Grade B).

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique (c'est-à-dire dyspnée de repos et/ou VEMS <35% et hypoxémie de repos hors épisode d'exacerbation).
. L'antibiothérapie est recommandée d'emblée (recommandation de Grade B).

NATURE ET DUREE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

L'antibiothérapie d'une exacerbation de bronchite chronique présumée d'origine bactérienne devrait être principalement active sur le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* et *Branhamella catarrhalis* (ex *Moraxella catarrhalis*). Compte tenu des résultats des études publiées, deux groupes d'antibiotiques sont proposés, tous utilisés par voie orale.

- **ANTIBIOTIQUES DU GROUPE 1**

Il s'agit d'antibiotiques utilisables comme premier traitement institué en cas d'exacerbations peu fréquentes (≤ 3 dans l'année précédente) chez un sujet ayant un VEMS de base $\geq 35\%$ (Accord professionnel).

L'amoxicilline reste une référence.

Les céphalosporines de 1ère génération sont une alternative.

Les macrolides, la pristinamycine et la doxycycline représentent d'autres alternatives possibles, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

Le cotrimoxazole est un mauvais choix du fait de son activité inconstante sur le pneumocoque et de son rapport bénéfique/risque médiocre.

- **ANTIBIOTIQUES DU GROUPE 2**

Il s'agit d'antibiotiques utilisables après échec d'un premier antibiotique ou comme premier traitement en cas d'exacerbations fréquentes (≥ 4 dans l'année précédente) ou si le VEMS de base (hors exacerbation) est $< 35\%$ (Accord professionnel).

L'association amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiothérapie de référence.

Les céphalosporines orales de 2ème génération (céfuroxime-axétil) ou de 3ème génération (cefprozime-proxétil, céfotiam-hexétil) et les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine) sont des alternatives possibles.

Les fluoroquinolones inactives sur le pneumocoque (ofloxacine, ciprofloxacine) ainsi que le céfixime (céphalosporine orale de 3ème génération mais inactive sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline), ne sont pas recommandés.

La ciprofloxacine doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.

- **DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE**

La durée de traitement est classiquement de 7 à 10 jours (recommandation de Grade C). Cependant des études ont été menées ou sont en cours, pour certains antibiotiques, avec des durées de traitement raccourcies à 5 jours (recommandation de Grade B).

Tableau B : Indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations de bronchite chronique

<i>Stade de la bronchite chronique</i>	BC simple : - toux - et expectoration chronique - sans dyspnée avec VEMS > 80 %	BC obstructive : - dyspnée d'effort - et/ou VEMS entre 35% et 80% - et absence d'hypoxémie de repos	BC obstructive avec IRC : - dyspnée de repos - et/ou VEMS < 35 % - et hypoxémie de repos
Indication d'une antibiothérapie en 1ère intention	Non	Si présence d'au moins 2 critères de la triade d'Anthonisen	Oui
Indication d'une antibiothérapie lors d'une réévaluation (ou d'une 1ère consultation tardive)	- Si fièvre > 38°C au-delà du 3 ^{ème} jour d'évolution	- Si fièvre > 38°C au-delà du 3 ^{ème} jour d'évolution ou - Si apparition d'au moins 2 critères de la triade d'Anthonisen	
Nature de l'antibiotique	Antibiotique du groupe 1 : - amoxicilline - céphalosporines 1 ^{ère} G - macrolides - pristinamycine - doxycycline	Antibiotique du groupe 1 si 1 ^{er} traitement et exacerbations peu fréquentes Antibiotique du groupe 2 si échec ou exacerbations fréquentes (≥ 4 l'année précédente)	Antibiotique du groupe 2 : - amox-ac.clavulanique - céfuroxime-axétil - cefpodoxime-proxétil - céfotiam-hexétil - lévofloxacine - moxifloxacine - ciprofloxacine*

BC = bronchite chronique IRC = insuffisance respiratoire chronique VEMS = volume expiratoire maximum par seconde
G = génération

Triade d'Anthonisen : augmentation du volume de l'expectoration, de la purulence de l'expectoration, de la dyspnée.

* la ciprofloxacine inactive sur le pneumocoque, doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.

ARGUMENTAIRE

INTRODUCTION

Ces recommandations ne concernent pas les patients immunodéprimés (patients sous corticothérapie par voie générale ou traitement immunodépresseur ou chimiothérapie dans les 6 mois, patients splénectomisés, patients atteints d'infection à VIH avec CD4 < 200/mm³, de SIDA, de cachexie ...).

La prescription d'antibiotiques est très fréquente au cours des infections respiratoires basses. Elle est la règle dans les pneumonies [1]. Elle est fréquente malgré un consensus contraire dans les bronchites aiguës du sujet sain [1]. Elle est également large en pratique courante dans les exacerbations de bronchite chronique (**Tableau 1**) où son efficacité n'a pourtant pas été formellement démontrée [2-8].

Au cours des infections respiratoires basses de l'adulte, les indications du traitement antibiotique sont justifiées par la suspicion empirique de l'origine bactérienne plutôt que virale, rarement documentée, et l'éventualité d'un risque évolutif en l'absence d'antibiothérapie.

L'attitude doit être différente selon la nature de l'atteinte bronchopulmonaire :

- en cas de pneumonie, l'origine bactérienne est très probable et le risque évolutif est grand. Ces 2 éléments plaident en faveur de l'antibiothérapie ;
- en cas de bronchite aiguë, l'origine bactérienne est rare et le risque évolutif est faible (même en cas de non-traitement d'une bronchite aiguë bactérienne). Ces 2 éléments plaident contre l'antibiothérapie systématique ;
- en cas d'exacerbation de bronchite chronique, la situation est plus complexe. La cause de l'exacerbation peut ne pas être infectieuse. Une origine infectieuse est documentée dans environ 50% des cas, et peut être virale ou bactérienne. La responsabilité des virus est sous-estimée car, rarement documentée dans les études. Par ailleurs, le risque évolutif est variable selon le stade de la bronchite chronique. Les indications d'une antibiothérapie sont, dans cette situation, plus difficiles à établir et donc plus nuancées.

Ces recommandations définissent les indications de l'antibiothérapie dans les exacerbations survenant aux différents stades de l'évolution de la bronchite chronique :

- bronchite chronique simple,
- bronchite chronique obstructive,
- bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique.

Ces recommandations ne s'appliquent pas à l'asthme paroxystique ni à l'asthme à dyspnée continue peu évolué pour lesquels il n'y a pas d'indication de l'antibiothérapie. En revanche, elles peuvent s'appliquer à l'asthme à dyspnée continue de stade évolutif tardif, qui présente de grandes similitudes avec la bronchite chronique obstructive. Elles ne s'appliquent pas non plus à la dilatation des bronches.

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE

1.1. BRONCHITE CHRONIQUE

La bronchite chronique a une définition classique : toux et expectoration pendant au moins 3 mois par an et au moins deux années consécutives. Elle représente une pathologie très répandue, dont la principale cause est le tabagisme. La bronchite chronique simple est la forme la plus fréquente et la plus bénigne. Plus graves sont les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) regroupant les bronchites chroniques obstructives sans ou avec insuffisance respiratoire chronique (**Tableau 2**) [9-13].

1.1.1. Stades évolutifs

- Devant un patient présentant une symptomatologie respiratoire avec toux et expectoration, la première étape pour le praticien consiste à identifier la bronchite chronique et son stade évolutif.

En effet, la bronchite chronique peut évoluer vers une obstruction bronchique irréversible et engendrer une insuffisance respiratoire avec dyspnée.

Les différents stades de l'évolution sont :

- bronchite chronique simple (absence de dyspnée),
- bronchite chronique obstructive (dyspnée d'effort),
- bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique (IRC) (dyspnée de repos).

Une bronchite chronique évoluée peut s'accompagner d'emphysème secondaire contribuant à l'aggravation de l'IRC. Ce dernier est à distinguer de l'emphysème primitif.

- Le stade de la bronchite chronique est reconnu par beaucoup comme un critère évolutif majeur [14, 15]. Il est fondamental de caractériser avec précision ce stade évolutif sur des critères objectifs, en réalisant des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) en dehors d'un épisode d'exacerbation.

- En France, la prévalence des bronchitiques chroniques est estimée à 2 500 000 personnes, dont un tiers environ présente un syndrome obstructif et 20% environ des cas avec obstruction ont une insuffisance respiratoire chronique définie par une hypoxémie de repos avec une $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ou 8 kPa [12].

1.1.2. Autres critères évolutifs

D'autres critères permettant de caractériser les exacerbations ont été proposés :

- nombre d'exacerbations dans l'année précédente,
- ancienneté de la bronchite chronique,
- co-morbidité associée,
- tabagisme,
- médicalisation antérieure du patient (hospitalisation, traitements antibiotiques)...

Ainsi, Ball [14], dans une étude prospective sur 471 cas d'exacerbation de bronchite chronique, trouve une corrélation entre les antécédents de maladie cardiorespiratoire et/ou le nombre d'exacerbations l'année précédente et la persistance ou la rechute précoce de la symptomatologie respiratoire (indépendamment de la prescription ou non d'une antibiothérapie). Ce même auteur, après une revue récente des recommandations internationales, a proposé une classification des exacerbations selon les antécédents [18] en 3 groupes de patients :

- sujets antérieurement sains ;
- sujets ayant une toux, une expectoration chronique et des exacerbations rares (3 dans l'année précédente) ;
- sujets ayant des exacerbations fréquentes (4) ou un syndrome obstructif sévère.

Une autre classification proposée par Grossman [17] prend en compte :

- le degré d'obstruction bronchique,
- l'âge,
- les co-morbidités,
- le nombre d'exacerbations antérieures.

1.1.3. Emphysème

L'emphysème pulmonaire secondaire est une complication évolutive de la bronchite chronique.

L'emphysème primitif constitue une entité à part mais, en pratique, ne nécessite pas d'être différencié de la bronchite chronique avec emphysème secondaire pour le diagnostic des infections respiratoires et l'indication de l'antibiothérapie.

1.1.4. Diagnostic différentiel

1.1.4.1. Asthme

L'asthme représente une forme de pathologie bronchique chronique. On distingue l'asthme paroxystique et l'asthme à dyspnée continue. La surinfection bactérienne ne semble pas intervenir dans l'évolution, sauf dans l'asthme à dyspnée continue, à un stade évolutif tardif, qui présente de grandes similitudes avec la bronchite chronique.

Le diagnostic d'asthme est habituellement facile. Cependant, certains asthmes paroxystiques peuvent être pris pour une succession de bronchites aiguës, et certains asthmes tardifs ou vieilliss peuvent être pris pour une bronchite chronique avec exacerbations.

1.1.4.2. Dilatation des bronches

Les dilatations des bronches (DDB) ou bronchectasies représentent une pathologie bronchique chronique particulière. Si la distinction avec la bronchite chronique est parfois cliniquement difficile, les DDB justifient une place à part, compte tenu du rôle prédominant de l'infection dans leur évolution, du rôle mieux établi de l'infection dans les exacerbations et de l'épidémiologie bactérienne différente, pouvant justifier des choix antibiotiques particuliers.

L'incidence des DDB est sous-estimée, probablement du fait de son assimilation abusive à la bronchite chronique par méconnaissance de la spécificité de ce diagnostic. En effet, si la symptomatologie est proche, dominée par des épisodes de toux avec expectoration chronique, le diagnostic de DDB peut être évoqué devant quelques nuances sémiologiques et anamnestiques [19] : importance de la bronchorrhée (chronique ou lors des épisodes aigus),

- sinusite associée,
- hémoptysies,
- râles humides localisés,

- début des symptômes dans l'enfance,
- absence de tabagisme...

Le diagnostic est maintenant facilement confirmé par l'imagerie, notamment le scanner.

Concernant le stade évolutif, les remarques faites pour la bronchite chronique sont probablement valides à quelques nuances près : l'épuration muco-ciliaire est plus altérée dès le stade initial de la maladie, du moins dans le territoire atteint. La flore bactérienne est particulière et notamment *Pseudomonas aeruginosa* peut être impliqué.

La mucoviscidose représente une étiologie particulière des bronchectasies, par l'âge de survenue (en règle dans l'enfance), une physiopathologie spécifique (anomalies du mucus) et une bactériologie très particulière en fonction du stade évolutif.

1.2. EXACERBATIONS DE BRONCHITE CHRONIQUE

1.2.1. Diagnostic différentiel

Dans un premier temps, le médecin confronté à un syndrome bronchopulmonaire aigu d'allure infectieuse doit répondre à deux questions :

a) S'agit-il :

- d'une bronchite aiguë chez un sujet indemne de symptômes respiratoires chroniques préalables,
- ou d'une exacerbation de bronchite chronique simple, obstructive ou avec insuffisance respiratoire chronique ?

Le diagnostic d'exacerbation de bronchite chronique se fait cliniquement sur l'association d'une bronchite chronique pré-existante (déjà connue ou recherchée par l'interrogatoire) et d'une acutisation des symptômes respiratoires.

b) Devant un syndrome fébrile, existe-t-il des signes en faveur d'une pneumonie ?

Il faut distinguer une pneumonie franche lobaire aiguë :

- début brutal,
- douleur thoracique,
- altération de l'état général,
- râles crépitants, etc...

d'une pneumonie atypique :

- installation progressive pouvant être confondue avec une bronchite les premiers jours,
- puis apparition de la douleur thoracique, des râles crépitants, etc...

La distinction clinique entre pneumonie (rare) et bronchite (très fréquente) est parfois difficile. Le moindre doute sur l'existence d'une pneumonie doit conduire à la radiographie pulmonaire et à la réévaluation clinique rapprochée. L'existence d'une pneumonie est une indication formelle à l'antibiothérapie [1].

Dans un second temps, l'exacerbation de bronchite chronique affirmée, les arguments pour une participation bactérienne doivent être recherchés.

1.2.2. Diagnostic clinique

Le recours aux critères cliniques de la triade d'Anthonisen reste le moyen actuellement le plus adapté à la pratique courante pour le diagnostic d'exacerbation d'origine bactérienne :

- augmentation du volume de l'expectoration,
- augmentation de la purulence de l'expectoration,
- augmentation de la dyspnée.

La fièvre est un critère en faveur de l'origine infectieuse de l'exacerbation. Elle est cependant inconstante et ne permet pas de distinguer une origine virale d'une origine bactérienne. L'intensité de la fièvre n'est pas un argument en faveur d'une origine bactérienne. En revanche, la persistance de la fièvre au 4ème jour d'évolution doit faire évoquer une

infection bactérienne respiratoire (surinfection bronchique ou pneumonie) ou autre. En effet, les fièvres dues aux virus respiratoires, très fréquentes, durent habituellement moins de 3 à 4 jours [21].

La présence de signes ORL associés (rhinorrhée, dysphagie, etc...) oriente vers une infection virale.

1.2.3. Examens complémentaires

1.2.3.1. En période d'accalmie : bilan de base

Chez tout sujet souffrant d'une bronchopathie chronique, il est fondamental d'évaluer avec précision, en période d'accalmie, le type de bronchopathie puis, en cas de bronchite chronique, l'état respiratoire de base, afin de dépister et de quantifier un éventuel syndrome obstructif, et de rechercher une éventuelle insuffisance respiratoire concomitante.

Si le suivi du patient bronchitique chronique relève parfaitement de la médecine générale, un bilan pneumologique est recommandé pour diagnostiquer avec précision l'état de base du patient en dehors d'une exacerbation.

Ce bilan de base comprend :

- une radiographie pulmonaire,
- des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) avec au minimum une mesure du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS),

Une gazométrie de base est nécessaire en cas de syndrome obstructif sévère ou en cas de dyspnée de repos.

En l'absence de bilan pneumologique préalable, le praticien appréciera dans l'immédiat l'existence ou non d'une dyspnée chronique (d'effort ou de repos) préalable à l'exacerbation.

1.2.3.2. Au moment d'une exacerbation

Indications de la radiographie pulmonaire

Son principal intérêt est de confirmer une pneumonie (pneumonie franche lobaire aiguë ou pneumonie atypique) en cas de doute clinique.

La radiographie pulmonaire est indispensable dans les formes fébriles :

- dès la première consultation, en cas de fièvre associée à une douleur thoracique ou à des râles crépitants,
- lors d'une réévaluation, en cas de persistance anormale de la fièvre (fièvre > 38°C au-delà du 3ème jour d'évolution de l'exacerbation), associée à une douleur thoracique ou à des râles crépitants.

Indications de l'examen cyto-bactériologique de l'expectoration

L'examen cyto-bactériologique de l'expectoration est habituellement inutile et n'est pas recommandé en routine. En effet, la présence de bactéries n'est pas forcément le témoin de leur responsabilité. De plus, la contamination habituelle par la flore oropharyngée rend difficile l'interprétation des résultats. Certaines études ont d'ailleurs documenté son absence de bénéfice, ne permettant pas de distinguer infection, colonisation ou contamination [23]. L'examen cyto-bactériologique de l'expectoration n'est donc indiqué que dans certaines situations d'échec. Il doit alors comprendre un examen microscopique direct après coloration de Gram et une culture.

1.2.4. Prise en charge du patient (ambulatoire ou en hospitalisation)

Le type de prise en charge dépend :

- des pathologies sous-jacentes potentiellement responsables de comorbidité,
- des conditions de prise en charge ambulatoire,
- des conditions de vie défavorables,
- des médicaments qui pourraient contribuer à la détérioration de l'état respiratoire.

Une dégradation sévère de l'état respiratoire doit conduire à une hospitalisation rapide (**Tableau 3**) [24].

2. JUSTIFICATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

2.1. ETIOLOGIE DES EXACERBATIONS

2.1.1. Généralités

Les étiologies des exacerbations de bronchite chronique sont variées et intriquées. On distingue les causes infectieuses, virales et/ou bactériennes, et les causes non infectieuses. La réaction inflammatoire bronchique, quelle que soit son origine, peut jouer son propre rôle.

La sinusite chronique peut représenter un facteur favorisant.

2.1.2. Causes infectieuses

Les exacerbations de bronchite chronique ont une cause infectieuse identifiée dans 42 à 61% des cas. Cette infection identifiée est bactérienne dans 30 à 52% des cas et virale dans 14 à 64% des cas [5, 16, 19, 27-40].

La saison pourrait influencer l'incidence des exacerbations virales ; ainsi dans l'étude de Gump [35], 44% des exacerbations hivernales seraient virales contre seulement 12% durant les autres saisons.

Les études rapportant les étiologies des exacerbations de bronchite chronique s'appuient sur des critères diagnostiques variables :

- certaines ont réalisé une recherche plus ou moins exhaustive des causes infectieuses,
- d'autres se sont limitées à l'étude d'un ou de quelques pathogènes.

Certaines études ont démontré une plus grande susceptibilité des patients bronchitiques chroniques à faire une exacerbation infectieuse (quel que soit le pathogène) comparés à une population témoin sans bronchite chronique [26, 27].

L'aspect purulent de l'expectoration, pris isolément, n'est pas un argument suffisant pour une origine bactérienne et aucune étude n'a validé ce signe isolé. Dans une petite série, Fischer [29] a trouvé une corrélation entre le nombre de bactéries dans l'expectoration et le degré de purulence. D'autres soulignent l'absence de corrélation entre la coloration jaune ou verte de l'expectoration et une éventuelle origine bactérienne [56]. Dans un suivi prospectif, McHardy [32] trouve cet aspect purulent présent dans 73 % des exacerbations mais également chez 53% des

patients avec BPCO en visite de routine. D'autres auteurs rapportent cet aspect muco-purulent à des infections virales [57].

Comme l'a montré Anthonisen, c'est la persistance et surtout l'augmentation du volume et de la purulence de l'expectoration au cours du temps qui plaident en faveur d'une origine bactérienne.

2.1.2.1. Causes bactériennes

Bactéries pyogènes

Les cultures bactériologiques à partir des produits d'expectoration sont fréquemment réalisées mais leurs résultats sont d'interprétation difficile. En effet, alors que les bronches d'un sujet sain sont habituellement stériles, les bronches d'un bronchitique chronique sont fréquemment colonisées par *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) ou *Branhamella catarrhalis* (ex *Moraxella catarrhalis*), même en dehors des exacerbations.

Des études sérologiques pour *H. influenzae* et *S. pneumoniae* ont été rapportées : l'élévation rapide des anticorps sériques serait plutôt en faveur de l'infection que de la colonisation ou de la contamination par la flore plus oropharyngée [25].

Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, et *B. catarrhalis*, cependant d'autres bactéries telles que *Staphylococcus aureus*, les entérobactéries *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* sont parfois retrouvées (**Tableau 4**) [5, 16, 23, 27, 28, 33, 34]. La fréquence de ces dernières bactéries serait corrélée à la gravité de la BPCO (VEMS <35%), à l'existence d'une antibiothérapie préalable ou d'une corticothérapie orale prolongée [16].

La plupart des études réalisées à partir d'exams d'expectoration ne différencient pas infection, contamination et colonisation :

- la contamination des prélèvements est évitée dans quelques études utilisant des prélèvements protégés et montrant des résultats proches : infection bactérienne < 50% [27, 33];
- la colonisation bronchique est présente chez 25% des patients avec bronchite chronique en état stable [27, 32], voire chez une proportion plus grande de patients mais à des concentrations faibles [41]. La fréquence et la concentration des bactéries est significativement plus élevée en période d'exacerbation [27, 29, 42, 43].

L'étiologie bactérienne serait également attestée indirectement dans plusieurs études par l'efficacité d'une immunisation orale contre *H. influenzae* [26, 44-46].

La protéine C réactive (CRP) a été peu étudiée dans les exacerbations de bronchite chronique. Une étude récente [47] sur une série de 50 patients montre une élévation de la CRP dans les 29 cas où l'infection bactérienne est prouvée, mais également dans les autres cas.

Bactéries atypiques

Chlamydia pneumoniae et *Mycoplasma pneumoniae*, bactéries atypiques habituellement responsables de bronchites aiguës, sont parfois responsables d'exacerbations de bronchite chronique :

- *C. pneumoniae* pourrait être impliqué dans 4 à 5% des exacerbations de bronchite chronique [48, 49];
- *M. pneumoniae* est observé de façon variable selon les études : dans 8 à 9,5% des cas [19, 38], dans seulement 2 à 3% des cas [29, 36] ou dans moins de 1% des cas [35, 37, 50]. Malgré une incidence faible de 1% dans les

exacerbations, il existe une corrélation entre la présence d'anticorps anti-*Mycoplasma* en état stable et la gravité de la bronchite chronique [50].

2.1.2.2. Causes virales

L'origine virale d'une exacerbation a été plus souvent mise en évidence par les études sérologiques que par la recherche directe.

Les virus en cause sont nombreux :

- rhinovirus,
- virus respiratoire syncytial (VRS),
- influenza, para-influenza,
- adénovirus, etc... [37, 38].

De nombreux sérotypes distincts existent pour un même virus. Il existe probablement plus de 100 virus potentiellement responsables, sans relation antigénique croisée.

Plusieurs auteurs [26, 35, 36] estiment qu'un certain nombre d'infections virales ne s'accompagnent pas d'exacerbation. Cependant, les virologues estiment que le rôle des virus est sous-évalué, soulignant la difficulté à isoler les virus respiratoires, en particulier dans la bronchite chronique, une infection très discrète pouvant déclencher le processus d'exacerbation [51]. Des techniques d'une très grande sensibilité sont nécessaires et souvent non disponibles pour beaucoup de virus.

Le rôle favorisant de l'infection virale initiale sur la survenue d'une surinfection bactérienne est rappelé par certains auteurs [26] ; ainsi dans une cohorte de patients suivis pendant 7 ans, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* sont isolés respectivement 2 et 2,4 fois plus souvent après infection virale que prévu statistiquement [52].

2.1.3. Causes non infectieuses

Les causes non infectieuses des exacerbations sont fréquentes mais sous-estimées par les cliniciens. On peut citer :

- insuffisance cardiaque gauche,
- causes iatrogènes,
- embolie pulmonaire,
- pneumothorax,
- bronchospasme,
- allergènes,
- conditions climatiques,
- épaississement des sécrétions,
- irritants bronchiques,
- tabac,
- reflux gastro-oesophagien,
- cancer,
- chirurgie...[22, 53].

Dans une étude portant sur plus de 1000 exacerbations sévères de BPCO, Connors [39] a trouvé :

- 51% de causes infectieuses,
- 26% d'insuffisance cardiaque,
- 12% d'autres causes :
 - . 4,8% d'arythmie,
 - . 1,4% d'embolie pulmonaire,
 - . 1% de pneumothorax,
 - . 3,3% de cancer pulmonaire,
 - . 1,6% d'exacerbation post-opératoire.
- absence de cause dans 30% des cas [39].

Dans une autre étude portant sur 590 patients [40], Fuso a trouvé :

- 61% de causes infectieuses,
- 29% de causes cardiaques :
 - . 21% de troubles du rythme,
 - . 8% d'insuffisance cardiaque gauche,
- 25% de causes médicamenteuses :
 - . 22% de défaut d'observance du traitement,
- 3% d'utilisation de sédatifs.

2.1.4. Rôle de l'inflammation bronchique

Outre l'inflammation chronique des bronches, dont le principal facteur causal est le tabagisme, la réaction inflammatoire, quelle que soit son origine, peut jouer un rôle dans l'exacerbation [42].

Dans les expectorations purulentes, sont trouvés non seulement des bactéries, mais aussi des médiateurs de l'inflammation [54].

La présence fréquente d'éosinophiles et de médiateurs de l'inflammation dans la muqueuse bronchique, ainsi que l'efficacité des corticoïdes par voie générale dans les formes sévères, plaident en faveur d'une composante inflammatoire importante dans la physiopathologie de la maladie [55]. L'inflammation provoquée par la surinfection bactérienne des bronches est habituellement bien tolérée et spontanément réversible en cas de bronchite chronique simple car le calibre des bronches reste suffisant pour un drainage naturel. En revanche, en cas de syndrome obstructif préexistant, cette inflammation peut suffire à décompenser la situation respiratoire en aggravant brutalement l'obstruction bronchique.

2.2. EFFICACITE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

2.2.1. Essais thérapeutiques comparant les antibiotiques versus placebo

Les études cliniques antibiotiques versus placebo sont peu nombreuses, la plupart anciennes, et apportent des résultats contradictoires, lesquels peuvent être en grande partie liés aux différences méthodologiques, à des critères d'inclusion et d'évaluation hétérogènes et à des traitements antibiotiques divers.

Dans toutes les études retenues (randomisées versus placebo), les patients présentent une bronchite chronique, mais le critère "obstructif en état stable" n'est présent que dans l'étude d'Anthonisen (VEMS < 80%). Dans deux autres études [58, 59] le caractère obstructif (débit expiratoire de pointe < 200 l/mn) n'est requis que lors de l'exacerbation. Les critères d'exacerbation sont variables, le plus souvent limités à un ou plusieurs signes d'aggravation des signes respiratoires (toux, expectoration, dyspnée). La plupart des études excluent les patients ayant une insuffisance cardiaque associée.

Sur les 11 études sélectionnées [20, 58-67], seules 4 concluent en faveur de l'antibiothérapie [20, 58, 59, 61] (**Tableau 5**). Le bénéfice va d'une simple tendance à une différence manifeste.

Dans une méta-analyse, Saint [68] a réalisé une analyse quantitative des résultats cumulés de 9 des études précédemment citées : il conclut à une supériorité modeste mais statistiquement significative de l'antibiotique sur le placebo avec un gain minime sur le débit de pointe (+10,75 l/mn). Ce gain pourrait être cliniquement significatif chez les malades les plus obstructifs.

Dans une étude réalisée avant 1987, Anthonisen [20] n'ayant inclus que des formes sévères d'exacerbation de BPCO (VEMS < 80%, asthme exclu) n'a démontré la supériorité du traitement antibiotique sur le placebo que dans ces formes de BPCO.

L'analyse des sous-populations a été effectuée selon les caractéristiques initiales des patients.

Le bénéfice de l'antibiotique sur le placebo n'a été présent que chez les patients présentant les 3 critères et à un très faible degré chez ceux présentant 2 des critères (cf triade d'Anthonisen définie au chapitre 1.2.2.). Le placebo a été équivalent à l'antibiotique chez ceux qui ne présentaient qu'un des 3 critères, même associé à d'autres signes (signe ORL, fièvre, toux, augmentation de la fréquence respiratoire ou cardiaque).

Dans l'étude de Pines [59], la gravité de l'exacerbation semble être à l'origine des mauvais résultats dans le groupe placebo, ayant conduit à l'arrêt de l'étude.

Une étude sur un petit nombre de malades n'a pas permis de montrer une amélioration par l'antibiothérapie de la clairance muco-ciliaire [69].

2.2.2. Relations et discordances entre les données bactériologiques de sensibilité aux antibiotiques et les résultats cliniques

En dépit de la progression importante de la résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'expectoration des sujets bronchitiques, des données de la littérature et la pratique courante montrent que l'utilisation d'antibiotiques inactifs sur le plan bactériologique peut être associée à une guérison clinique. Dans de nombreux cas (exacerbations d'origine non infectieuse ou d'origine virale), l'antibiotique agit vraisemblablement comme un placebo. Dans d'autres cas d'exacerbation d'origine bactérienne, la guérison spontanée est fréquente, mais on ne peut totalement exclure, dans la limite des connaissances actuelles, une activité marginale de l'antibiotique à concentration subinhibitrice.

Le fait que des antibiotiques récents, présentant des avantages théoriques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, n'aient pas démontré d'efficacité supérieure aux antibiotiques plus anciens, laisse également supposer qu'une proportion importante de patients ne justifiant pas d'une antibiothérapie (étiologie virale ou non infectieuse) ont été inclus dans ces essais [20].

Dans une étude non comparative d'une série d'exacerbations aiguës de bronchite chronique, Ball [14] trouve une corrélation entre la persistance ou la rechute précoce de la symptomatologie respiratoire (indépendamment de l'antibiothérapie) et le nombre d'exacerbations précédentes d'une part, et l'existence d'antécédents cardiovasculaires d'autre part. Ceci pourrait suggérer, dans certains cas, une éventuelle résistance bactériologique à l'antibiotique utilisé et, dans d'autres cas, une étiologie non infectieuse (insuffisance ventriculaire gauche) de l'exacerbation.

2.3. INTERET PRONOSTIC DE L'ANTIBIOTHERAPIE

L'aggravation existe essentiellement pour les patients ayant un syndrome obstructif de base.

2.3.1. Morbidité et mortalité de l'exacerbation

Dans les bronchites chroniques les plus obstructives, l'exacerbation constitue le risque majeur d'insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité chez ces patients admis en unité de soins intensifs, atteint 10 à 30% lors du séjour [39, 70] et la qualité de vie, de même que le pronostic vital, sont compromis à moyen terme : 49% de mortalité à 2 ans [39]. L'origine infectieuse de l'exacerbation n'est corrélée à la mortalité ni dans l'étude de Connors [39], ni dans celle de Fuso [40].

A l'inverse, dans l'étude épidémiologique de Lange [71] portant sur une population de plus de 13000 patients, la présence d'une bronchopathie chronique et le degré d'obstruction bronchique (chute du VEMS) sont des facteurs de risque de décès et d'hospitalisation pour pneumonie.

2.3.2. Rôle de la surinfection dans l'aggravation

Plusieurs mécanismes sont invoqués pour expliquer le rôle de la surinfection dans l'aggravation des BPCO [31]. De nombreux arguments théoriques plaideraient en faveur du rôle de la surinfection dans l'aggravation des BPCO. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés impliquant soit le rôle direct de certaines bactéries (notamment *H. influenzae*), soit les réactions inflammatoires [72] :

- altération de la clairance muco-ciliaire,
- augmentation de la production de mucus,
- diminution de la production d'IgA, d'IgG,
- afflux de cellules inflammatoires (leucocytes) et libération de leurs médiateurs,
- production bactérienne d'histamine (*H. influenzae*) entraînant une augmentation de l'obstruction bronchique.

De plus, les complexes antigènes bactériens-anticorps pourraient induire, par la production indirecte de protéases et de radicaux libres de l'oxygène, des lésions du tissu broncho-pulmonaire dans les infections chroniques sévères comme dans l'exemple de la mucoviscidose [73].

Cependant, sur 4 études prospectives à long terme, 3 n'ont pas apporté de confirmation à cette hypothèse [74-77].

2.3.3. Rôle de la colonisation chronique dans l'aggravation

La colonisation chronique contribuerait à l'aggravation progressive des troubles respiratoires : l'hypothèse du "cercle vicieux" a été proposée pour expliquer le rôle des bactéries dans la pathogénie des bronchectasies [78].

Un mécanisme similaire pourrait être présent dans la bronchite chronique : les facteurs initiaux, tel le tabac, entraînent une altération de la clairance muco-ciliaire conduisant à une colonisation bactérienne avec production de produits bactériens nocifs tels les lipo-oligosaccharides. La réponse inflammatoire, médiée par des cytokines, modifie l'activité élastolytique du poumon et crée des dommages bronchiques. L'altération des mécanismes locaux de défense favorise les infections bactériennes ultérieures, fermant ainsi le cercle vicieux [26].

A l'opposé, pour d'autres, les exacerbations infectieuses des BPCO sont des infections des muqueuses, qui peuvent dans la majorité des cas se résoudre spontanément [32].

2.4. INDICATIONS DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Il est souvent difficile de poser à bon escient une indication d'antibiothérapie lors de la 1^{ère} consultation, lorsque celle-ci est précoce par rapport au début d'évolution de l'épisode pathologique (**Tableau 6**). Une surveillance clinique est indispensable, devant conduire à une réévaluation dans les 2 ou 3 jours suivants.

Les attitudes thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique simple
 - En 1^{ère} intention, l'antibiothérapie n'est pas recommandée (même en présence de fièvre).
 - Lors de la réévaluation effectuée les 2^{ème} ou 3^{ème} jours suivants (ou lors d'une 1^{ère} consultation tardive), l'antibiothérapie n'est recommandée que devant une forme fébrile, en cas de persistance de la fièvre (>38°C au-delà du 3^{ème} jour d'évolution de l'exacerbation).

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive (c'est-à-dire, dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35% et 80%, hors épisode d'exacerbation).
 - En 1^{ère} intention, l'antibiothérapie n'est recommandée qu'en présence de 2 ou 3 des critères de la triade d'Anthonisen.
 - Lors de la réévaluation (ou lors d'une 1^{ère} consultation tardive), l'antibiothérapie n'est recommandée que dans une forme fébrile, en cas de persistance de la fièvre (>38°C au-delà du 3^{ème} jour d'évolution de l'exacerbation) ou en l'absence de fièvre, en cas d'apparition de 2 ou 3 des critères de la triade d'Anthonisen.

- En cas d'exacerbation de bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique (c'est-à-dire dyspnée de repos et/ou VEMS <35% et hypoxémie de repos, hors épisode d'exacerbation).
 - L'antibiothérapie est recommandée d'emblée.

3. CHOIX DE L'ANTIBIOTHERAPIE

3.1. RESISTANCE DES GERMES

Pour *H. influenzae* et *B. catarrhalis* les taux de résistance à la pénicilline sont respectivement de 38 et 85% dans l'étude récente d'Anzueto [34]. Cette résistance est essentiellement due à la sécrétion de bêtalactamase (pénicillinase).

Pour le pneumocoque, la diminution de la sensibilité à la pénicilline, de mécanisme non enzymatique, atteint 34 % dans cette même étude ; elle est le plus souvent croisée avec la résistance à d'autres classes antibiotiques (macrolides, cyclines, sulfamides...).

3.2. ESSAIS THERAPEUTIQUES COMPARANT LES ANTIBIOTIQUES ENTRE -EUX

La plupart des études analysées comparant une molécule nouvelle à un comparateur de référence [4, 34, 80-94] ont présenté une méthodologie basée sur une recherche d'équivalence thérapeutique.

Seules trois études ont trouvé une différence d'efficacité entre deux molécules comparées [89, 90, 93].

Les autres tendent à démontrer une efficacité comparable de presque toutes les molécules testées, quels que soient leurs spectres d'activité ou leurs propriétés pharmacocinétiques.

Cependant l'ensemble de ces études font soulever plusieurs remarques :

- les populations de patients inclus sont rarement bien définies quant à la probabilité d'une participation bactérienne à l'origine de l'exacerbation (nombre de critères de la triade d'Anthonisen),
- les malades inclus souffrent rarement d'une bronchite chronique obstructive,
- les taux de succès clinique sont très discordants avec les données bactériologiques et notamment celles sur la résistance à l'antibiotique utilisé, des bactéries isolées dans l'expectoration.

3.3. HIERARCHISATION DU CHOIX DES ANTIBIOTIQUES

En l'absence de différence significative entre les antibiotiques, les critères le plus souvent retenus dans les essais comparatifs pour le choix de l'antibiotique sont l'état respiratoire de base du malade et la fréquence des épisodes d'exacerbation. En effet, les malades présentant une bronchite chronique sévère (obstructive sans ou avec insuffisance respiratoire chronique) et qui ont déjà reçu de nombreux traitements antibiotiques sont porteurs de bactéries plus résistantes.

Le 1er choix vise les *S. pneumonia* sensibles à la pénicilline, *H. influenzae* et *B. catarrhalis* non sécréteurs de pénicillinase.

Le 2ème choix prend en compte pour *H. influenzae* et *B. catarrhalis*, l'existence d'une pénicillinase. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (mécanisme de résistance non enzymatique) restent habituellement sensibles à de fortes doses d'amoxicilline (3 g/j). Ils résistent constamment aux céphalosporines de 1ère génération, au céfixime (céphalosporine orale de 3ème génération), et le plus souvent aux macrolides, aux cyclines et aux sulfamides (cotrimoxazole).

Dans certains cas, l'antibiothérapie vise des bactéries plus résistantes (entérobactéries ou *P. aeruginosa*) susceptibles d'être impliquées chez les malades les plus obstructifs. Certaines fluoroquinolones dites de 2ème génération, actives sur le pneumocoque, sont depuis longtemps théoriquement prometteuses. Mais, des effets indésirables variés et parfois graves, compromettent actuellement le développement de cette famille.

Enfin, aucun essai clinique n'a mis en évidence la supériorité d'une de ces molécules sur les traitements antibiotiques plus classiques.

La place des antibiotiques à large spectre (amoxicilline-acide clavulanique, fluoroquinolones actives sur le pneumocoque...) reste discutée :

- en 2ème ou 3ème intention pour certains, dans le but essentiel de limiter l'apparition de résistances et de préserver leur activité. L'absence de supériorité documentée dans les études comparatives est aussi en faveur de cette attitude ;
- en 1ère intention pour d'autres, sur des arguments également théoriques basés sur l'épidémiologie bactérienne (proportion de souches de *H. influenzae* et de *B. catarrhalis* sécrétrices de pénicillinase). Quelques études (peu

nombreuses) montrent une efficacité supérieure des quinolones sur le taux d'éradication bactériologique, mais sans aucune différence sur le résultat clinique.

Certaines recommandations ne relevant pas d'un consensus sont énoncées par des auteurs [17, 22, 31, 95]. Le **Tableau 7** rapporte des consensus d'experts pour le choix des molécules antibiotiques dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique [96-102].

3.4. CARACTERISTIQUES DES ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LES EXACERBATIONS DE BRONCHITE CHRONIQUE

Le libellé des AMM pour les antibiotiques utilisés dans les infections respiratoires basses de l'adulte est présenté dans le **Tableau 8** [79].

3.4.1. Posologies

Les posologies proposées sont celles de l'AMM.

Pour l'amoxicilline, la posologie se discute entre 3 g (comme pour les pneumonies pour lesquelles il y a 38 % de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline) et 1,5 g (recommandations de la Société Européenne), mais la posologie recommandée par l'AMM est de 2 g/j dans cette indication.

Une étude ancienne a montré une supériorité d'une posologie élevée (4 x 1g /j) par rapport à une posologie standard (250 mg x 4 /j) d'ampicilline sur le délai avant rechute et non sur les résultats immédiats [103].

3.4.2. Durée du traitement

La durée de traitement n'a guère fait l'objet de validation dans le cadre d'une évaluation scientifique rigoureuse. L'usage est de traiter pendant 7 à 10 jours.

Plusieurs études ont comporté des traitements "courts" dans un ou 2 bras [80, 83, 86, 94, 104, 105]. Il s'est agi soit de la comparaison de 2 molécules soit de la comparaison de la même molécule pour des durées (et éventuellement des doses) différentes. Ces études concordent en faveur d'une efficacité identique des traitements de 3 à 5 jours vis à vis des traitements plus longs de 7 à 10 jours.

Il est à noter que des problèmes méthodologiques ne permettent pas actuellement de généraliser ces résultats. Ces études n'ont pas toujours recruté que des malades souffrant d'une bronchite chronique obstructive et n'ont pas toujours apprécié l'étiologie bactérienne de l'exacerbation.

En l'absence de responsabilité des bactéries, le traitement court apparaîtra de toute façon aussi efficace que le traitement long.

3.5. QUELS ANTIBIOTIQUES UTILISER ?

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de faire de recommandations précises limitées à un ou deux choix. Le **Tableau 9** résume les avantages et inconvénients des principales classes antibiotiques utilisables. Une répartition des antibiotiques en 2 groupes est proposée.

3.5.1. Antibiotiques du groupe 1

Définition : antibiotiques utilisables comme premier traitement institué en cas d'exacerbations peu fréquentes (≤ 3 dans l'année précédente) chez un sujet ayant un VEMS de base $\geq 35\%$.

L'amoxicilline reste une référence.

Les céphalosporines de 1ère génération sont une alternative. Les macrolides, la pristinamycine et la doxycycline représentent d'autres alternatives possibles, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

Le cotrimoxazole est un mauvais choix du fait de son activité inconstante sur le pneumocoque et de son rapport bénéfice/risque médiocre.

3.5.2. Antibiotiques du groupe 2

Définition : antibiotiques utilisables après échec d'un premier antibiotique ou comme premier traitement en cas d'exacerbations fréquentes (≥ 4 dans l'année précédente), ou comme premier traitement si le VEMS de base (hors exacerbation) est $< 35\%$.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est l'antibiothérapie de référence.

Les céphalosporines orales de 2ème génération (céfuroxime-axétil) ou de 3ème génération (cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) et les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine) sont des alternatives possibles.

Les fluoroquinolones inactives sur le pneumocoque (ofloxacine, ciprofloxacine) ainsi que le céfixime (céphalosporine orale de 3ème génération mais inactive sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline), ne sont pas recommandés. La ciprofloxacine doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être.

Tous les antibiotiques doivent être utilisés par voie orale.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Place de l'antibiothérapie dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique : enquêtes de pratique courante

Tableau 2 : Définitions des principales pathologies bronchopulmonaires chroniques

Tableau 3 : Critères à prendre en compte pour la décision d'hospitalisation d'un malade souffrant d'une exacerbation de bronchite chronique

Tableau 4 : Etudes bactériologiques au cours des exacerbations de bronchite chronique

Tableau 5 : Etudes de l'activité de l'antibiothérapie versus placebo dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique

Tableau 6 : Argumentation pour ou contre l'antibiothérapie systématique dans les exacerbations de bronchite chronique

Tableau 7 : Recommandations d'Experts ou de Sociétés Savantes sur l'antibiothérapie dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique

Tableau 8 : Libellés des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) pour les antibiotiques utilisés per os dans les infections respiratoires basses de l'adulte

Tableau 9 : Classification en 2 groupes des antibiotiques recommandés dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique

Tableau 1 : Place de l'anti biothérapie dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique : enquêtes de pratique courante.

Références	Effectifs	Type d'étude	% patients traités par antibiotique	Remarques
Smith Eur Respir J-1999 [5]	100 patients hospitalisés		80%	Existence de recommandations dans l'hôpital
Trévisani Chest- 1997 [7]	Médecins généralistes	Questionnaire	46,6% des médecins prescrivent un antibiotique à 100% de leurs patients et 53,6% à des patients " sélectionnés "	Etude de comportement des médecins
Chauvin Rev Mal Respir-1996 [2]	454 médecins généralistes	Questionnaire	95% des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Etude de comportement des médecins
Sachs Thorax-1995 [4]	71 patients ambulatoires (BPCO et asthme)	Randomisée/placebo	64%	Pas de supériorité des antibiotiques
Taytard Rev Mal Respir-1995 [6]	84 médecins généralistes	Présentation de cas cliniques	95% des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Etude de comportement des médecins
Kesten Chest-1993 [3]	75 médecins généralistes	Questionnaire	63% des médecins prescrivent un antibiotique systématiquement	Etude de comportement des médecins

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

Tableau 2 : Définitions des principales pathologies bronchopulmonaires chroniques.

<p>Bronchite chronique simple [11-13]</p>	<p>Définition clinique : expectoration quotidienne sur au moins trois mois consécutifs pendant au moins deux années consécutives.</p> <p>En pratique : toux et expectoration sans dyspnée avec VEMS > 80 %</p>
<p>Bronchite chronique obstructive [11-13]</p>	<p>Définition clinique et paraclinique : bronchite chronique avec obstruction persistante des petites voies aériennes, qu'elle soit associée ou non à une réversibilité partielle (sous bêtamimétiques, anticholinergiques, corticoïdes), une hypersécrétion bronchique, ou un emphysème pulmonaire. En pratique, entrent dans ce cadre une bronchite chronique avec VEMS < 80% de la valeur théorique (mesuré en dehors d'une exacerbation), même si le VEMS ne reflète qu'imparfaitement l'obstruction des petites bronches.</p> <p>En pratique : dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35% et 80% et absence d'hypoxémie de repos.</p>
<p>Bronchite chronique obstructive avec insuffisance respiratoire chronique [11-13]</p>	<p>Définition clinique et paraclinique : bronchite chronique obstructive associée à une hypoxémie de repos en dehors des exacerbations.</p> <p>En pratique : dyspnée de repos et/ou VEMS < 35% et hypoxémie de repos (PaO₂ < 60 mm Hg ou 8 kPa)</p>
<p>Emphysème pulmonaire [9, 12]</p>	<p>Définition anatomique : élargissement anormal et permanent des espaces aériens au delà des bronchioles terminales, associé à une destruction des parois alvéolaires sans fibrose pulmonaire évidente. Par rapport au lobule pulmonaire, on décrit un emphysème panlobulaire (destruction massive affectant tout le lobule) et un emphysème centrolobulaire (dilatation de la bronchiole respiratoire et destruction des alvéoles adjacents). On distingue l'emphysème secondaire, complication évolutive de la bronchite chronique et l'emphysème primitif.</p>
<p>Asthme [9, 13]</p>	<p>Définition physiologique : syndrome clinique caractérisé par une réactivité accrue de l'arbre bronchique à une variété de stimuli entraînant une obstruction bronchique variable.</p> <p>En clinique : les symptômes majeurs de l'asthme sont des accès de dyspnée, de sibilance respiratoire et de toux, de gravité variable, allant des formes les plus anodines voire indétectables aux formes les plus sévères et les plus continues.</p>
<p>Dilatation des bronches (bronchiectasie) [10, 12]</p>	<p>Définition anatomique : les bronchiectasies sont définies par une augmentation permanente et irréversible du calibre des bronches, associée à une altération de leurs fonctions, dans des territoires plus ou moins étendus. Le syndrome d'hypersécrétion avec suppuration bronchique domine le tableau clinique. La survenue d'hémoptysies graves s'explique par l'hypervascularisation artérielle bronchique. Les formes étendues peuvent évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique.</p>

Tableau 3 : Critères à prendre en compte pour la décision d'hospitalisation d'un malade souffrant d'une exacerbation de bronchite chronique.

<p>Critères cliniques de gravité</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Fièvre >38,5 C -Oedèmes des membres inférieurs -Fréquence respiratoire >25/mn -Fréquence cardiaque >110/mn -Cyanose qui s'aggrave -Utilisation des muscles respiratoires accessoires, -Diminution de la vigilance, -Troubles récents des fonctions supérieures, -Débit expiratoires de pointe <100 l/mn.
<p>Comorbidités</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Cardiopathie gauche -Alcoolisme, - Atteinte neurologique
<p>Stade évolué de la bronchite chronique</p>	<p>Oxygénothérapie prolongée à domicile.</p>
<p>Conditions de vie du patient défavorables</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Entourage défaillant, précarité, -Difficulté à s'alimenter ou à dormir, - Difficulté à se déplacer au domicile.
<p>Critère évolutif péjoratif</p>	<p>Réponse insuffisante au traitement ambulatoire.</p>

Tableau 4 : Etudes bactériologiques au cours des exacerbations de bronchite chronique.

Références	Nb de cultures positives	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>B. catarrhalis</i>	Autres bactéries
Paterson Br Med J-1978 [23]	60	32%	10%		
Fagon Am Rev Respir Dis-1990 [33]	27	14%	16%	7%	<i>H. parainfluenzae</i> : 25% <i>P. aeruginosa</i> : 7% <i>S. aureus</i> : 9% Entérobactéries : 11%
Philit Rev Mal Respir-1992 [28]	13	23%	23%	8%	<i>P. aeruginosa</i> : 23% <i>M. pneumoniae</i> : 15% <i>K. pneumoniae</i> : 8%
Monso Am J Respir Crit Care Med- 1995 [27]	15	67%	20%	13%	<i>P. aeruginosa</i> : 13%
Anzueto Clin Therap -1998 [34]	673	28%	7%**	18%	Entérobactéries : 18% <i>S. aureus</i> : 17% <i>P. aeruginosa</i> : 4%
Eller Chest-1998 [16]	112	14%	17%		<i>S. aureus</i> : 13% <i>P. aeruginosa</i> : 14% <i>Serratia marcescens</i> : 10%
Smith Eur Respir J-1999 [5]	34	47%	18%	12%	<i>Pseudomonas</i> sp : 15% Entérobactéries : 15% <i>S. aureus</i> : 3%

* Branhamella catarrhalis : ex Moraxella catarrhalis

**dont 34% de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

Tableau 5 : Etudes de l'activité de l'antibiothérapie versus placebo dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique.

Références	Nb de patients	Type de patients	Critères d'exacerbation	Sévérité de la bronchite chronique	Antibiotiques	Critères de jugement	Conclusions
Anthonisen 1987 [20]	173	Externes (consultants hôpital)	Modification de l'expectoration (+/- signes ORL)	VEMS < 80%	cotrimoxazole ou amoxicilline ou doxycycline	Clinique (Nb de jours de la maladie), DEP	Antibiotique > placebo (si 2 critères)
Pines 1968 [58]	30	Hospitalisés	Expectoration purulente DEP<200/mn	Modérée à sévère	pénicilline + streptomycine ou ampicilline ou streptomycine	DEP et clinique	Antibiotique >> placebo
Pines 1972 [59]	259	Hospitalisés	Expectoration purulente, DEP<200/mn	Modérée	tétracycline ou chloramphénicol	Clinique (jugement du médecin) et DEP	Antibiotique > placebo
Elmes 1957 [60]	113	Externes			tétracycline	Clinique (Nb de jours de la maladie)	Pas de différence
Berry 1960 [61]	53	Médecine générale	1 seul signe d'aggravation de la bronchite chronique	Légère à modérée	tétracycline	Score des symptômes	Antibiotique > placebo
Fear 1962 [62]	119	Externes			tétracycline	Clinique (jugement du médecin)	
Elmes 1965 [63]	56	Hospitalisés			ampicilline	DEP Clinique Absentéisme	Pas de différence
Petersen 1967 [64]	19	Hospitalisés	Non précisés	Légère à sévère	chloramphénicol	DEP	Pas de différence
Nicotra 1982 [65]	40	Hospitalisés	Augmentation - toux, - expectoration, - dyspnée.	Modérée	tétracycline	Clinique (jugement patient et médecin), PaO ₂ , DEP	Pas de différence
Jorgensen 1992 [66]	278	Médecine générale	Modifications de l'expectoration	Légère à sévère	amoxicilline	Clinique (jugement du médecin), DEP	Pas de différence
Manresa 1987 [67]	19	Hospitalisés	Augmentation - toux, - expectoration, - dyspnée.	Non précisée	céfaclor	Clinique, EFR et ECBC	Pas de différence

VEMS = volume expiratoire maximum par seconde ; DEP = débit expiratoire de pointe ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; ECBC = examen cytot bactériologique des crachats ; ORL = otorhinolaryngologie

Tableau 6 : Argumentation pour ou contre l'antibiothérapie systématique dans les exacerbations de bronchite chronique.

Arguments pour l'antibiothérapie systématique	Arguments contre l'antibiothérapie systématique
Origine bactérienne de certaines exacerbations	Etiologie non bactérienne dans plus de 50% des cas
	Méconnaissance et non traitement d'une autre cause curable
Difficulté à reconnaître les étiologies bactériennes	Possibilité de cibler les patients à traiter
Rôle hypothétique de l'infection dans l'évolution de la bronchite chronique	Absence de rôle de l'infection dans l'évolution de la bronchite chronique
Morbidité, mortalité à court terme	Mortalité, morbidité faibles dans les groupes non traités
Bonne tolérance des antibiotiques	Impact écologique (résistance)
Effet bénéfique dans plusieurs études	Absence de bénéfice dans plusieurs études

Tableau 7 : Recommandations d'Experts ou de Sociétés Savantes sur l'antibiothérapie dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique.

Références	Molécules recommandées en 1ère intention	Molécules recommandées en 2ème intention (ou " alternatives ")
SPILF [96] 2000	- Pas d'antibiotique - Amoxicilline - Céphalosporines 1è génération - Macrolides - Doxycycline	- Amoxicilline -acide clavulanique - Céfuroxime -axétil - Cefpodoxime-proxétil - Céfotiam-hexétil - Fluoroquinolones
Afssaps [102] 1999	- Aminopénicillines - Céphalosporines 1è génération - Macrolides - Pristinamycine - Cotrimoxazole - Cyclines	- Amoxicilline -acide clavulanique - Céphalosporines orales de 2-3ème générations - Fluoroquinolones - Antibiotiques injectables
Huchon [101] 1999	- Aminopénicillines - Macrolides - Pristinamycine - Doxycycline - Céfuroxime -axétil	- Fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine) - Cefpodoxime - Association bêta lactamine + macrolide ou fluoroquinolone - Fluoroquinolone antipneumococcique
BTS [99] 1997	- Aminopénicillines - Cyclines	- Macrolides (azithromycine, clarithromycine) - Céphalosporines orales à large spectre
SPLF [100] 1997	- Aminopénicillines - Céphalosporine orale 1ère génération - Macrolides - Coamoxiclav - Céphalosporines orales de 2-3ème génération	- Amoxicilline -acide clavulanique - Céphalosporines orales de 2-3ème générations - Fluoroquinolones - Antibiotiques injectables
ERS [98] 1995	- Amoxicilline +/- ac. clavulanique - Cyclines	- Céphalosporines orales de 2-3ème générations
Balter [97] 1994	- Amoxicilline - Cyclines - Cotrimoxazole	- Amoxicilline +/- acide clavulanique - Céphalosporines orales de 2-3ème générations - Macrolides (azithromycine, clarithromycine)

SPILF = Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ; ERS = European Respiratory Society ; SPLF = Société de Pneumologie de Langue Française ; BTS = British Thoracic Society ; Afssaps = Agence Française de Sécurité des Produits de Santé.

Tableau 8 : Indications et posologies des antibiotiques recommandés *per os* parmi ceux ayant l'AMM dans les exacerbations de bronchite chronique de l'adulte.

Principes actifs	Libellé d'AMM	Posologie chez l'adulte
<p><u>Aminopénicillines</u> Amoxicilline</p> <p>Amoxicilline + acide clavulanique</p>	<p>Traitement initial des exacerbations de bronchites chroniques</p> <p>Traitement des exacerbations des bronchopneumopathies chroniques</p>	<p>-Amoxicilline : 1 à 2 g/j en 2 à 3 prises</p> <p>-Amoxicilline+ acide clavulanique : 2 g/j en 2 prise</p>
<p><u>Céphalosporines de 1^{ère} génération</u> Céfadroxil, céfalexine, céfadine, céftrizine, céfclor</p>	<p>Infections respiratoires basses : exacerbations des bronchites chroniques</p>	<p>-Céfadroxil, céfalexine, céfadine : 2 g/j au moins en 2 prises pendant 7 à 10 j en moyenne</p> <p>-Céftrizine: 1 g/j en au moins 2 prises pendant 7 à 10 j en moyenne</p> <p>-Céfclor : 750 mg/j à 1,5 g/j en 3 prises pendant 7-10 j en moyenne (2 prises/j si LP)</p>
<p><u>Céphalosporines de 2^{ème} génération</u> Céfuroxime-axétil</p> <p><u>Céphalosporines de 3^{ème} génération</u> Céfotiam-hexétil</p> <p>Cefpodoxime -proxétil</p>	<p>Infections respiratoires basses : bronchites chroniques</p> <p>Surinfection bronchique des bronchites chroniques</p> <p>Exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives, en particulier lors de poussées itératives ou chez les sujets à risque</p>	<p>-Céfuroxime-axétil : 500 mg/j en 2 prises</p> <p>-Céfotiam-hexétil : 800 mg/24h en 2 prises</p> <p>-Cefpodoxime -proxétil : 400 mg/jour en 2 prises</p>
<p>Macrolides et apparentés Ethylsuccinate d'érythromycine, propionate d'érythromycine, érythromycine dihydratée, spiramycine, midécamycine, dirithromycine, josamycine, clarithromycine, roxithromycine, azithromycine</p> <p>Pristinamycine</p>	<p>Exacerbations de bronchites chroniques</p> <p>Infections broncho-pulmonaires</p>	<p>-Ethylsuccinate d'érythromycine, propionate d'érythromycine : 2 à 3 g/jj</p> <p>-Erythromycine : 2 à 3 g/j</p> <p>-Spiramycine : 6 à 9 millions d'U.I. par 24 h</p> <p>-Midécamycine : 1200 à 1600 mg/jour</p> <p>-Dirithromycine : 500 mg /j</p> <p>-Josamycine : 1 à 2 g par jour en 2 prises</p> <p>-Clarithromycine : 500 à 1000 mg/j selon la sévérité</p> <p>-Roxithromycine : 300 mg/j en 2 prises</p> <p>-Azythromycine: 500 mg le 1^{er} jour puis 250 mg/j.</p> <p>-Pristinamycine - 2 à 3 g/j en 2 ou 3 prises</p>
<p>Cyclines Doxycycline, minocycline, tétracycline orale, oxytétracycline orale</p>	<p>Infections bronchopulmonaires à <i>Haemophilus influenzae</i>, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques</p>	<p>-Doxycycline : > 60 kg : 200 mg/j en 1 prise, < 60 kg : 200 mg le 1^{er} jour puis 100 mg/j en 1 prise</p> <p>-Minocycline : 100 mg/jour</p> <p>-Tétracycline: 1,5 g à 2 g/j en 2 à 4 prises</p> <p>-Oxytétracycline : 1,5 g à 2 g/j en 2 à 4 prises</p>
<p>Fluoroquinolones Ciprofloxacine</p> <p>Lévofloxacine</p> <p>Moxifloxacine</p>	<p>Traitement des suppurations bronchiques notamment quand un bacille Gram négatif est suspecté, à l'exception des infections pneumococciques</p> <p>Exacerbations aiguës des bronchites chroniques</p>	<p>-Ciprofloxacine : 500 à 750 mg x 2/j</p> <p>-Lévofloxacine: 1 x 500 mg/j</p> <p>- Moxifloxacine : 1 x 400 mg/j</p>

Tableau 9 : Classification en 2 groupes des antibiotiques recommandés dans le traitement des exacerbations de bronchite chronique.

Groupe 1 (G1) : antibiotiques utilisables comme premier traitement antibiotique institué en cas d'exacerbations peu fréquente (≤ 3 exacerbations l'année précédente) chez un sujet ayant un VEMS $\geq 35\%$.

Groupe 2 (G2) : antibiotiques utilisables après échec d'un premier antibiotique ou comme premier traitement en cas d'exacerbations fréquentes ($n \geq 4$ l'année précédente) ou comme premier traitement si le VEMS de base est $< 35\%$.

Classe antibiotique	Avantages	Inconvénients	Recommandations (Accord professionnel)
Pénicillines A	- Actif sur <i>H.influenzae</i> (BL-), - Bonne concentration bronchique	- Proportion élevée de bactéries BL+ - Allergie	G1
Pénicilline A + inhibiteur des β -lactamases	- Spectre large	- Allergie - Tolérance digestive	G2
Macrolides	- Très bonne concentration bronchique - Prise unique, traitements courts (nouveaux macrolides)	- Activité inconstante sur <i>H.influenzae</i> - Taux de résistance élevé pour le pneumocoque	G1
Céphalosporines 1ère génération		- Spectre et diffusion médiocre - Activité médiocre sur <i>H.influenzae</i> - pas d'activité sur le PSDP	G1
Céphalosporines 2ème et 3ème générations (sauf céfixime)	- Spectre large - Bonne tolérance	- Concentration sériques et tissulaires faibles	G2
Céfixime (céphalosporine de 3ème génération)		- Pas d'activité sur le PSDP	Non recommandé
Cyclines		- Taux de résistance élevé pour le pneumocoque et <i>H.influenzae</i> - Tolérance digestive	G1
Cotrimoxazole		- Allergie rares mais graves - Taux de résistance élevé pour le pneumocoque	Non recommandé
Pristinamycine	- Spectre	- Tolérance digestive	G1
Fluoroquinolones de 1ère génération : ofloxacin, ciprofloxacine	- Spectre - Pharmacocinétique	- Pas d'activité sur le pneumocoque - Risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation abusive	Non recommandées sauf * pour les infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fluoroquinolones actives sur le pneumocoque : lévofloxacine, moxifloxacine	- Spectre large	- Risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation abusive	G2

VEMS = volume expiratoire maximum par seconde ; PSDP = pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ; BL = bêta-lactamase.

BIBLIOGRAPHIE

1-Agence du Médicament. Recommandation.
Méd Mal Infect 1999 ; vol 29 (n°4) : 209-211

2-Chauvin P, Petitpretz P, Brai A, Fournier M, Flahault A, Neukirch F, Valleron AJ. Prise en charge des épisodes infectieux bronchiques en médecine générale.
Rev Mal Respir 1996 ; 13 : 397-404.

3-Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD : Special Report.
Chest 1993 ; 104 : 254-58.

4-Sachs APE, Koëter GH, Groeneir KH, Van der Waaij D, Schiphuis J., Meyboom-de-Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with COPD in general practice.
Thorax 1995 ; 50 : 758-63.

5-Smith JA, Redman P, Woodhead M. Antibiotic use in patients admitted with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Eur Respir J 1999 ; 13 : 835-38.

6-Taytard A, Vernejoul JM, Villanueva P, Tunon de Lara JM. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques devant les surinfections de bronchite chronique en pratique de ville.
Rev Mal Respir 1995 ; 12 : 371-76.

7-Trévisani L. Antibiotics in acute bronchitis and exacerbations of chronic bronchitis : what is general practitioner's habit ?
Chest 1997 ; 111 : 1788-9.

8-Destache CJ, Dewan N, O'Donohue WJ, Clayton Campbell J, Angellino VA. Clinical and economic considerations in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.
J Antimicrob Chemother 1999 ; 43 Suppl A : S107-S113.

9-American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd) and asthma.
Am Rev Respir Dis 1987 ; 136 : 225-44.

10-Belleguic C, Léna H, Renaud JC, Desrues B, Delaval P : Bronchectasies.
Encycl Méd Chir. Pneumologie, 6-031-A-10,2000,6p.

11-Medical Research Council. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purpose.
Lancet 1965 ; 1 : 775-779.

12-Similowski Th, Muir JF, Derenne JP in Les bronchopneumopathies chroniques obstructives. Editions John Libbey Eurotext 1999.

13-Teculescu D. Définitions claires des bronchopneumopathies chroniques : un impératif pour la pratique pneumologique, l'enseignement et la recherche.
Rev Pneumol Clin 1990 ; 46 : 194-199.

14-Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis.
Q J Med 1995 ; 88 : 61-68.

15-Mayaud C, Trémolières F et le groupe de Travail de la SPILF. Recommandations pour la prise en charge anti-infectieuse des exacerbations de bronchite chronique.
Med Mal Infect 1996 ; 26 : 344-347.

16-Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman M, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function.

Chest 1998 ; 113 : 1542-1548.

17-Grossman RF. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD.
Chest 1998 ; 113 : 249S-255S.

18- Ball P et Barry M. Acute exacerbations of chronic bronchitis : An international comparison.
Chest 1998 ; 113 : 199S-204S.

19-Carilli CA, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis.
N Engl J Med 1964 ; 16: 123-127.

20-Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Ann Intern Med 1987 ; 106 : 196-204.

21-Soyka LF, Robinson DS, Lachant N, Monaco J. The misuse of antibiotics for treatment of upper respiratory tract infections in children.
Pediatrics 1975 ; 55 : 552-556.

22-Chodosh S. Treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis : State of the art.
Am J Med 1991 ; 91: 87S-92S.

23-Paterson IC, Petrie GR, Crompton GK. Chronic bronchitis : is bacteriological examination of sputum necessary ?
Br Med J 1978 : 537-538.

24-Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives.
Rev Mal Resp 1997 ; 14 : 2S66-2S76.

25-Musher DM, Kubitschek KR, Crennan J, Baughn RE. Pneumoniae and acute febrile tracheobronchitis due to *Haemophilus influenzae*.
Ann Intern Med 1983 ; 99 : 444-50.

26-Isada CM. Pro : Antibiotics for chronic bronchitis with exacerbations.
Seminars in Respiratory Infections 1993 ; 8 : 243-253.

27-Monso E, Ruiz J, Rossell A, Manterola J, Fiz, Morera J, Ausina V. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush.
Am J Respir Crit Care Med 1995 ; 152 : 1316-1320.

28-Philif F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M, Brune J, Cordier JF. Agents infectieux associés aux décompensations des broncho pathies chroniques obstructives et aux attaques d'asthme.
Rev Mal Resp 1992 ; 9 : 191-196.

29-Fisher M, Akhtar AJ, Calder MA, Moffat MAJ, Stewart SM, Zealley H, Crofton JW. Pilot study of factors associated with exacerbations in chronic bronchitis.
Br Med J 1969 ; 4 : 187-92.

30-Eadie MB, Stott EJ, Grist NR. Virological studies in chronic bronchitis
Br Med J 1966 ; 2 : 671-673.

31-Murphy TF, Sethi S. State of the art : Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease.
Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 1067-1083.

32-McHardy VU, Inglis J, Calder MA, Crofton JW, Gregg I, Ryland DA, Taylord P, Chadwick M, Coombs D, Riddell W. A study of infective and other factors in exacerbations of chronic bronchitis.
Br J Dis Chest 1980 ; 74 : 228-238.

- 33-Fagon J-Y, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, Gibert CI. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 1004-1008.
- 34-Anzueto A, Niederman MS, Tillotson GS and the Bronchitis Study Group. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting : ciprofloxacin 750 mg bid versus clarithromycin 500 mg bid. *Clin Therap* 1998 ; 20 : 885-900.
- 35-Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976, 113, 465-474.
- 36-Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978, 137, 377-385.
- 37-Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illnesses in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121, 225-232.
- 38-McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969 ; 100 : 19-24.
- 39-Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 959-967.
- 40-Fuso L., R. A. Incalzi, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, Gliozzi F, Ciappi G. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995 ; 98 : 272-277.
- 41-Vereen L, Smart LM, George RB. Antibody coating and quantitative cultures of bacterial in sputum and bronchial brush specimens from patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1986 ; 90 : 534-536.
- 42-Medici TC, Chodosh S. The reticuloendothelial system in chronic bronchitis : Quantitative sputum cell populations during stable, acute bacterial infection, and recovery phases. *Am Rev Respir Dis* 1972 ; 105 : 792-804.
- 43-Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Sadow T. Quantitative sputum gram stains in chronic bronchial disease. *Lung* 1979 ; 156 : 265-270.
- 44-Clancy RI, Murree-Allen K, Cripps A, Yeung S, Engel M. Oral immunisation with killed *Haemophilus influenzae* for protection against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985 ; 2 : 1395-1397.
- 45-Clancy J, Cripps AW. Specific protection against bronchitis associated with nontypable *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 1992 ; Suppl 1 165 : S194-S195

- 46-Lehmann D, Coakley KJ, Coakley CA, Spooner V, Montgomery JM, Michael A, Riley ID, Smith T, Clancy RL, Cripps AW, Alpers MP. Reduction in the incidence of acute bronchitis by an oral *Haemophilus influenzae* vaccine in patients with chronic bronchitis in the Highlands of Papua New Guinea.
Am Rev Respir Dis 1991 ; 144 : 324-330.
- 47-Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan JRW, Wathen CG, Emmanuel FXS. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 1998 ; 92 (4) : 664-7.
- 48-Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano, Pozzoli R, Chiodo F, Fasoli A, Allegra L. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD.
Eur Respir J 1993 ; 6 : 19-22.
- 49-Beaty CD, Grayston JT, Wang S-P, Kuo C-C, Reto CS, Martin TR. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Am Rev Respir Dis 1991; 144 : 1408-1410.
- 50-Westenberg SC, Smith Ch, Renzetti AD. *Mycoplasma* infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
J Infect Dis 1973 ; 127 : 491-497.
- 51-Freymuth F, Petitjean J, Eugène G, Vabret A. Infection bronchique et virus. In : L'infection bronchique en questions ; Groupe ECRIR, Institut Maurice Rabin.
Médecine Sciences Flammarion, Paris 1997 : 29-33.
- 52-Smith CB, Golden C, Klauber MR, Kanner R, Renzetti A. Interactions between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis.
J Infect Dis 1976 ; 134 : 552-561.
- 53-Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease.
Can Med Assoc J 1992 ; 147 : 420-428.
- 54-Stockley RA, Burnett D. Serum derived protease inhibitors and leucocyte elastase in sputum and the effect of infection.
Bull Eur Physiopath Respir 1980 ; 16 : 261-71.
- 55-Madison JM, Irwin RS. Chronic obstructive pulmonary disease.
Lancet 1998 ; 352 : 467-473.
- 56-Nicotra MB, Kronenberg RS. Con : Antibiotic use in exacerbations of chronic bronchitis.
Seminars in Respiratory Infections 1993 ; 8 : 254-258.
- 57-Bryant RE, Rhoades E. Clinical features of adenoviral pneumoniae in air force recruits.
Am Rev Respir Dis 1967 ; 96 : 717-723.
- 58-Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JSB, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis.
Br Med J 1968 ; 2 : 735-738.
- 59-Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JSB, Linsell WD, Solari M. Antibiotic regimens in moderately ill patients purulent exacerbations of chronic bronchitis.
Br J Dis Chest 1972 ; 66 : 107-115.
- 60-Elmes P, Fletcher C, Dutton A. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis.
Br Med J 1957 ; 2 : 1272-1275.
- 61-Berry DG, Fry J, Hindley CP, Hodson JM, Horder EJ, Horder JP, Marien EAW, Rea JN, Ryle A, Curven MP, Tomlinson AJH. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline.

Lancet 1960 ; 1: 137-139.

62-Fear E, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis.
Br J Dis Chest 1962 ; 56 : 153-162.

63-Elmes P, King TKD, Langlands JHM, Mackay JA, Wallace WFM, Wade OL, Wilson TS. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis.
Br Med J 1965 ; 2 : 904-908.

64-Petersen ES. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests.
Acta Medica Scand 1967 ; 182 : 293-305.

65-Nicotra M, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis.
Ann Intern Med 1982 ; 97 : 18-21.

66-Jorgensen AF, Coolidge JO, Pedersen A, K Pfeiffer Pettersen, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice.
Scand J Prim Health Care 1992 ; 10 : 7-11.

67-Manresa F, Blavà R, Martín R, Linares J, Rodrigues B, Verdager R. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis.
Lancet 1987 ; 15 : 394-395.

68-Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis.
JAMA 1995 ; 273 (12) : 957-60.

69-Hasani A, Pavia D, Rotondetto S, Clarke SW, Spiteri, Agnew JE. Effect of oral antibiotics on lung mucociliary clearance during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Respir Med 1998 ; 92 : 442-447.

70-Derenne JP, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of COPD.
Am Rev Respir Dis 1988 ; 138 : 1006-33.

71-Lange P, Vestbo J, Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumoniae. A prospective study of a general population.
Eur Respir J 1995 ; 8 : 1694-8.

72-Lode H. Respiratory tract infections : When is antibiotic therapy indicated ?
Clinical Therapeutics 1991 ; 13 : 149-156.

73-Doring G, Albus A, Hoiby N. Immunologic aspects of cystic fibrosis.
Chest 1988. 94 : 109S-115S.

74-Bates D. The fate of the chronic bronchitic : a report of a 10 year follow-up in the Canadian department of Veteran's affairs coordinated study of chronic bronchitis.
Am Rev Respir Dis 1973 ; 108 : 1043-1045.

75-Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction.
Br Med J 1977 ; 1 : 1645-1648.

76-Howard P. A long term follow up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men.
Br J Industr Med 1970 ; 27 : 326-333.

- 77-Kanner R, Renzetti AD, Klauber MR, Smith CB, Golden CA. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases.
Am J Med 1979 ; 67 : 44-50.
- 78-Cole P. Host-microbe relationships in chronic respiratory infection.
Respiration 1989 ; 55: S5-S8.
- 79-Dictionnaire Vidal 2000. 76^e édition. OVP Editions du Vidal, Paris.
- 80-Bierman C, Loken A, Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory infections in general practice.
J Antimicrob Chemother 1988 ; 22 Suppl B : S155-S158.
- 81-Punakivi L, Keistinen T, Backman R, Lehtipuu A-L, Saarelainen P, Vilkkä V, Veneskoski T, Ammäla K, Aro A. Oral ofloxacin once daily and doxycycline in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.
Scand J Infect Dis 1990 ; 68 Suppl : S41-S45.
- 82-Periti P, Novelli A, Schildwachter G, Schmidt-Gayk H, Ryo Y, Zuck P. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with co-amoxiclav in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis.
J Antimicrob Chemother 1990 ; 26 Suppl E : S63-S69.
- 83-Mertens JCC, Van Barneveld PWC, Aisn HRG, Ligtoet E, Visser MR, Branger T, Hoepelman AIM. Double-blind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis.
Antimicrob Agents Chemother 1992 ; 36 : 1456-9.
- 84-Gaillat J. A multicentre study comparing the safety and efficacy of dirithromycin with erythromycin in the treatment of bronchitis.
J Antimicrob Chemother 1993 ; 31 Suppl C : S139-S151.
- 85-Phillips H, Van Hook CJ, Butler T, Todd WM. A comparison of cefpodoxime proxetil and cefaclor in the treatment of acute exacerbation of COPD in adults.
Chest 1993 ; 104 : 1387-92.
- 86-Hoepelman IM, Möllers MJ, van Schie MH, Greefhorst AMP, Schlösser NJJ, Sinninghe Damsté EJ, van de Moosdijk CNF, Dalinghaus WH, Eland ME, Mol SJM, Rosenberg-Arska M. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome.
Int J Antimicrob Agents 1998 ; 9 : 141-6.
- 87-Aubier MA. Comparison of ceftibuten versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.
Chemotherapy 1997 ; 43 (4) : 297-302.
- 88-Chodosh S, Lakshminarayan S, Swarz H, Breisch S. Efficacy and safety of 10 day course of 400 or 600 mg of grepafloxacin once daily for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis : comparison with a 10 day course of 500 mg of ciprofloxacin twice daily.
Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 : 114 -120.
- 89-Chodosh S, Schreurs Ad, Siami G, Barkman W, Anzuetto A, Shan M, Moesker H, Stack T, Kowalsky S, the Bronchitis Study Group. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.
Clin Infect Dis 1998 ; 27 (4) : 730-8.
- 90-Chodosh S, McCarty J, Farkas S, Drehobl M, Tosiello R, Shan M, Aneiro L, Kowalsky S, the Bronchitis Study Group. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.
Clin Infect Dis 1998 ; 27 (4) 722-9.
- 91-Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. Randomised, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.

J Antimicrob Chemother 1997 ; 40 : 63-72.

92-McAdoo MA, Rice K, Gordon GR, Sahn SA. Comparaison of ceftibuten once daily and amoxicillin-clavulanate three times daily in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.
Clin Therap 1998 ; 20 : 88.

93-DeAbate CA, Myers D, Henry D, Upchurch J, Lecara G, Giguere G, Collins, JJ. Efficacy and tolerability of once daily grepafloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.
Clin Drug Invest 1999 ; 17 : 21-31.

94-Lorenz J. Comparaison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis.
Chemotherapy 1998 ; 44 : S15-S18.

95-Rodnick JE, Gude JK. The use of antibiotics in acute bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis.
West J Med 1988 ; 149 : 347-351.

96-Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPIIF). Les infections des voies respiratoires : 4e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse (Lille 1990).
Med Mal Infect 1991 ; 21 S3-S8.

97-Balter MS, Hyland RH, Lowde et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis.
Can Med Assoc J 1994 ; 151 : S1-S23.

98-Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et coll. ERS Consensus statement. Optimal assessment and management of COPD.
Eur Respir J 1995 ; 8 : 1398-1420.

99-British Thoracic Society. COPD Guidelines.
Thorax 1997 ; 52 S4-S28.

100-Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Recommandations pour la prise en charge des bronchopneumopathies chroniques obstructives : Traitement antibiotique des exacerbations des BPCO.
Rev Mal Respir 1997. 14: 2S23-2S25.

101-Huchon G, Chidiac C, Delaval P, Léophonte P, Mouton Y, Roche N, Trémolières F. Recommandations de la SPLF : Conduite à tenir devant une infection respiratoire basse communautaire de l'adulte.
Rev Mal Respir 1999 ; 16 : 224-233.

102-Agence du Médicament. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).
Fiches de transparence 1999 : 251-255.

103-Ross GM, Croydon EAP. A winter-long trial of ampicillin in chronic bronchitis.
Br J Dis Chest 1973 ; 67 : 153-160.

104-Bennet JB, Crook SJ, Shaw EJ, Davies RJ. A randomized double blind controlled trial comparing two amoxicillin regimens in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis.
J Antimicrob Chemother 1988 ; 21 : 225-232.

105-DeAbate CA, Bettis R, Munk ZM, Fleming H, Munn NJ, Riffer E, Bagby B, Giguere G, Collins JJ. Effectiveness of short-course therapy (5 days) with grepafloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.
Clin Therap 1999 ; 21 : 172-188.