



ANTIBIOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE

Infections ORL et respiratoires basses

RECOMMANDATIONS

Les recommandations ont été établies par un groupe de travail multidisciplinaire, sous l'égide de l'Agence du Médicament, au terme d'une analyse des données scientifiques (littérature, dossiers d'autorisation de mise sur le marché). La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données Medline et Pascal. Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les revues de synthèse (méta-analyses, analyses de décisions) et les essais comparatifs, randomisés, versus placebo ont été identifiés préférentiellement. Sur 970 références obtenues par les interrogations des bases de données, 395 ont été sélectionnées et analysées dont 227 utilisées pour l'élaboration du texte long argumentaire (disponible notamment à l'adresse e-mail de l'Agence du Médicament suivante : <http://agmed.sante.gouv.fr>). Les recommandations proposées sont classées en grade A, B, C selon le niveau de preuve des données sur lesquelles elles reposent. Dans le cas où les données étaient insuffisantes ou incomplètes, un consensus professionnel a été recherché tenant compte des pratiques professionnelles (cf tableau). Le texte a été lu, commenté, critiqué par un groupe de lecture, composé de personnalités compétentes, externes au groupe de travail. Il a ensuite été soumis à l'avis du Comité de Validation des références médicales de l'Agence du Médicament.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
Niveau 1 : - Grands essais comparatifs randomisés de forte puissance avec résultats indiscutables - Méta-analyse - Analyse de décision	A (plusieurs études concordantes de fort niveau de preuve)
Niveau 2 : - Petits essais comparatifs randomisés de faible puissance et/ou résultats incertains	B
Niveau 3 : - Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle contemporain - Suivi de cohorte Niveau 4 : - Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle historique - Etudes cas-témoins Niveau 5 : - Pas de groupe contrôle - Séries de patients	C

GROUPE DE TRAVAIL

F. TREMOLIERES (président, médecine interne et maladies infectieuses, Mantes la Jolie) ; C. BÉLORGEY BISMUT (chargé de projet, Agence du Médicament) ; R. AZRIA (médecine générale, Vétheuil) ; M. BUDOWSKI (médecine générale, Paris) ; C. CHIDIAC (maladies infectieuses et parasitaires, Lyon) ; R. COHEN (pédiatrie, Saint Maur) ; C. CORNUBERT (ORL, Verrières le Buisson) ; C. DENIS (Agence du Médicament) ; P. GEHANNO (ORL, Paris) ; J.P. GRIGNET (pneumologie, Denain) ; C. MAYAUD (pneumologie, Paris) ; C. OLIVIER (pédiatrie, Colombes) ; P. OVETCHKINE (Agence du Médicament) ; I. PELLANNE (Agence du Médicament) ; P. PETITPRETZ (pneumologie, Le Chesnay) ; B. SCHLEMMER (réanimation, Paris) ; A. THABAUT (microbiologie, Paris) ; A. WOLLNER (pédiatrie, Nogent sur Marne).

GROUPE DE LECTURE

B. ACQUART (médecine générale, Prouvy) ; P. BERCHE (microbiologie, Paris) ; A. BEUCLER (médecine interne, Juvisy sur Orge) ; E. BINGEN (microbiologie, Paris) ; E. BISOT (médecine générale, Coullons) ; M. BOUCHERAT (ORL, Créteil) ; A. BOURILLON (pédiatrie, Paris) ; C. CARBON (médecine interne, Paris) ; J. DANON (ORL, Paris) ; C. DUBREUIL (ORL, Pierre-Bénite) ; D. DUCARNE (médecine générale, Denain) ; D. FLORET (pédiatrie, Lyon) ; J. GAILLAT (médecine interne et maladies infectieuses, Annecy) ; B. GAY (médecine générale, Rions) ; C. JANBON (médecine interne, Montpellier) ; J. LANGUE (pédiatrie, Lyon) ; P. LEOPHONTE (pneumologie, Toulouse) ; C. LEPORT (maladies infectieuses, Paris) ; G. LYON (médecine générale, Paris) ; F. MEYER (Agence du Médicament) ; Y. MOUTON (maladies infectieuses, Tourcoing) ; M. NAVEL (pédiatrie, Ancenis) ; J.J. PESSEY (ORL, Toulouse) ; A. QUEYROUX (ORL, Gueret) ; J. ROBERT (pédiatrie, Decines) ; Y. ROGEAUX (pneumologie, Villeneuve d'Ascq) ; G. ROSTOKER (Agence du Médicament) ; M. SAPENE (pneumologie, Bordeaux) ; J.L. SCHMIT (maladies infectieuses, Amiens) ; J.P. STAHL (maladies infectieuses, La Tronche) ; A. TONNEL (pneumologie, Lille) ; P. VEYSSIER (médecine interne, Compiègne) ; P. WEBER (microbiologie, Vaires sur Marne) ; C. ZINGHEDAU (médecine générale, Dreux).

COMITE DE VALIDATION

BOUVENOT Gilles (coordinateur, Marseille) ; ALEXANDRE Jean-Michel (Agence du Médicament); FLEURETTE Frédéric (Agence du Médicament) ; ABADIE Eric (Agence du Médicament) ; BELORGEY-BISMUT Chantal (Agence du Médicament) ; BERGMANN Jean-François (Paris) ; CAMELLI Bruno (Paris) ; CAULIN Charles (Agence du Médicament); COSTAGLIOLA Dominique (Paris) ; DENIS Catherine (Agence du Médicament); DUPUIS Bernard (Lille) ; GUILLEVIN Loïc (Bobigny) ; PAINAUD Gilles (Tours) ; POYNARD Thierry (Paris) ; ROSTOKER Guy (Agence du Médicament); WONG Olivier (Paris).

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 ...)

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.

! Les rhinopharyngites aiguës (figure 1)

La rhinopharyngite est une atteinte inflammatoire de l'étage supérieur du pharynx (cavum) à laquelle vient s'associer de façon variable une atteinte nasale.

Elle est le plus souvent d'origine virale.

Le caractère purulent de la rhinorrhée et l'existence d'une fièvre (dans les délais normaux d'évolution de la rhinopharyngite) ne sont pas des signes ni des facteurs de risque d'infection ou de surinfection bactérienne .

1. Le traitement antibiotique n'est pas justifié en cas de rhinopharyngite aiguë non compliquée, chez l'adulte comme chez l'enfant (grade B). En effet, l'intérêt de l'antibiothérapie n'est démontré ni sur la durée de la rhinopharyngite aiguë ni sur la survenue de complications.

2. Les patients, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque de complication (otite moyenne aiguë récidivante- plus de 3 OMA par an; présence d'une otite séreuse), seront avertis de la nécessité de recontacter le praticien en présence de signes évoquant la survenue d'une complication bactérienne (otite moyenne aiguë, sinusite). (accord professionnel)

3. Seules les complications avérées, supposées bactériennes (otite moyenne aiguë, sinusite) sont justifiables d'une antibiothérapie curative. (grade A)

! L'angine aiguë est une inflammation d'origine infectieuse des amygdales voire de l'ensemble du pharynx.

L'angine aiguë due au streptocoque \hat{a} -hémolytique du groupe A ne représente que 25 à 40 % des angines de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte. Aucun signe ou score clinique n'a de sensibilité et de spécificité suffisantes pour affirmer l'origine streptococcique d'une angine.

1. Seuls les patients atteints d'angine aiguë à SGA sont justifiables d'un traitement antibiotique, (en dehors des très exceptionnelles infections à *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae* et à germes anaérobies) (grade A).

2. Pour affirmer l'origine streptococcique d'une angine, il est recommandé d'utiliser des tests de diagnostic rapide du streptocoque (TDR), dont la sensibilité devra être d'au moins 90% dans les

conditions réelles d'utilisation (grade A).

3. Un TDR positif confirme la responsabilité du streptocoque $\hat{\alpha}$ -hémolytique du groupe A et justifie l'antibiothérapie (grade A). En cas de TDR négatif, la culture du prélèvement pharyngé et le traitement antibiotique ne sont généralement pas justifiés chez les patients sans facteur de risque de RAA* (accord professionnel). (figure 2)

4. Dans l'attente de la mise à disposition des tests de diagnostic rapide, l'attitude actuelle, qui consiste à traiter de principe par antibiotique toutes les angines aiguës, est à maintenir (accord professionnel).

5. L'antibiothérapie des angines aiguës repose sur un traitement pendant 10 jours soit par la pénicilline G ou V (traitement de référence), soit par les aminopénicillines, les céphalosporines de première génération, ou les macrolides (particulièrement en cas d'allergie aux $\hat{\alpha}$ -lactamines) (grade A).

Néanmoins, certains traitements antibiotiques de durée plus courte sont possibles. A ce jour, seuls l'amoxicilline pendant 6 jours et l'azithromycine pendant 5 jours ont fait l'objet d'Autorisations de Mise sur le Marché en traitement court (grade A).

! Les bronchites aiguës de l'adulte sain

Les sujets ayant une pathologie respiratoire chronique ou une comorbidité associée (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, pathologie néoplasique, immunodépression, cirrhose hépatique) et les sujets âgés en état physiologique altéré sortent du cadre de ces recommandations.

Les bronchites aiguës sont le plus souvent d'origine virale.

L'apparition d'une expectoration purulente lors d'une bronchite aiguë de l'adulte sain est habituellement sans relation avec une surinfection bactérienne .

1. L'abstention de toute prescription antibiotique est la règle. En effet, l'intérêt de l'antibiothérapie n'est démontré ni sur la durée de la bronchite aiguë, ni sur la survenue de complication (grade B).

2. La prescription d'antibiotique peut être envisagée secondairement, en cas d'association des trois éléments suivants : tabagisme chronique, persistance de la toux et d'une expectoration purulente au delà du septième jour, et présence de râles bronchiques diffus à l'auscultation (accord professionnel). Dans ce contexte, compte tenu des probabilités étiologiques, l'utilisation des macrolides ou des cyclines devrait être privilégiée pour une durée de traitement de 5 à 8 jours; l'utilisation d'aminopénicilline ou de céphalosporine de première génération est néanmoins possible (accord professionnel).

! Pneumonie communautaire de l'adulte relevant d'un traitement ambulatoire

Du fait de la fréquence des tableaux cliniques atypiques, le recours à la radiographie thoracique initiale (face et profil, en position debout) est recommandé pour confirmer le diagnostic de pneumonie lorsque :

- les données cliniques sont évocatrices du diagnostic de pneumonie,

- ou, les données cliniques sont peu évocatrices du diagnostic de pneumonie, mais le contexte de survenue (comorbidité, âge > 75 ans, vie en institution) expose à une sémiologie trompeuse et à un risque potentiel d'évolution compliquée.

L'antibiothérapie des pneumonies communautaires, c'est à dire acquises en milieu extra hospitalier, est

probabiliste.

1. L'antibiothérapie des pneumonies communautaires de l'adulte sans facteur de risque de mortalité** ni signe de gravité*** est généralement ambulatoire (grade A). (figure 3)

2. L'antibiothérapie est dirigée contre *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) ou les bactéries "atypiques" (notamment *Mycoplasma pneumoniae*), qui sont les agents étiologiques les plus fréquents. Le choix de l'antibiothérapie des pneumonies communautaires doit prendre en compte la fréquence élevée des souches de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline et résistantes aux macrolides, ainsi que la résistance naturelle des bactéries "atypiques" aux bêtalactamines.

3. Le traitement antibiotique de première intention repose donc sur :

. soit l'amoxicilline par voie orale à la posologie de 3 g/24 heures lors de suspicion d'infection à pneumocoque (adulte de plus de 40 ans et/ou comorbidité),

. soit les macrolides par voie orale lors de suspicion d'infection à bactéries "atypiques" (contexte épidémique, adulte de moins de 40 ans, sans comorbidité).

L'antibiothérapie doit être mise en route sans délai, pour une durée de 7 à 14 jours.

(grade B) (figure 4)

4. Il n'y a pas de justification à utiliser des bêtalactamines injectables, des associations aminopénicilline-inhibiteur de β -lactamase, ni des fluoroquinolones inactives sur le pneumocoque.

Il n'est pas recommandé d'utiliser du triméthoprim - sulfaméthoxazole ou des céphalosporines orales, lors de suspicion d'infection à bactérie "atypique" ou, lors de suspicion d'infection à pneumocoque, en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline****.

Les cyclines ne sont pas préconisées lors de suspicion d'infection à pneumocoque.

Il n'est pas recommandé d'utiliser en première intention les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque.

Il n'y a pas de justification à une bithérapie d'emblée.

(accord professionnel)

5. Une réévaluation clinique est recommandée après trois jours de traitement. L'absence d'amélioration ou une aggravation après trois jours de traitement bien suivi nécessite une évaluation radiologique, surtout si elle n'a pas été pratiquée d'emblée, et peut aboutir :

. soit à une hospitalisation du fait de l'apparition de signes de gravité,

. soit à une modification de l'antibiothérapie: de préférence, dans l'hypothèse d'un germe usuel, changement de molécule de référence (amoxicilline \leftrightarrow macrolide); plus rarement, élargissement du spectre d'activité du traitement par adjonction d'un deuxième antibiotique (bithérapie : amoxicilline + macrolide), ou par changement au profit d'un nouvel antibiotique à spectre large (monothérapie : fluoroquinolone active sur le pneumocoque).

(accord professionnel) (figure 5)

6. Chez l'adulte avec facteur de risque de mortalité**, le choix de l'antibiothérapie doit être discuté au cas par cas, en tenant compte de la nature des facteurs de risque, de l'état clinique et des germes potentiellement responsables. L'étiologie pneumococcique reste au premier plan; le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline doit être considéré.

L'antibiothérapie peut se conformer aux recommandations établies pour l'adulte sain (amoxicilline 3 g/j) ou être élargie à des traitements de spectre plus large.

(accord professionnel)

! Dans toutes ces pathologies, il n'y a pas de données permettant d'établir l'intérêt de l'instauration d'un traitement par corticoïde par voie générale (sauf lorsqu'un oedème inflammatoire peut mettre une

fonction vitale en danger) ou par anti-inflammatoire non stéroïdien à dose anti-inflammatoire .
(grade B)

*Facteurs de risque de RAA :

- antécédents personnels de RAA;
- âge entre 5 et 25 ans associé à certains facteurs environnementaux (conditions sociales, sanitaires et économiques, promiscuité, collectivité fermée) ou bactériologiques (souches rhumatogènes), ou à des antécédents d'épisodes multiples d'angines à SGA ou à la notion de séjours en régions d'endémie streptococcique (Afrique, Antilles..).

**Facteurs de risque de mortalité en cas de pneumonie:

âge > 65 ans et au moins une des comorbidités suivantes ou âge ≤ 65 ans et au moins deux des comorbidités suivantes:

- insuffisance cardiaque congestive,
- maladie cérébrovasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire),
- maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de l'urée sanguine ou de la créatininémie),
- maladie hépatique (cirrhose hépatique ou autre hépatopathie chronique),
- broncho-pneumopathie chronique avec trouble ventilatoire obstructif,
- diabète sucré non équilibré,
- drépanocytose,
- antécédent de pneumonie bactérienne,
- hospitalisation dans l'année,
- vie en institution

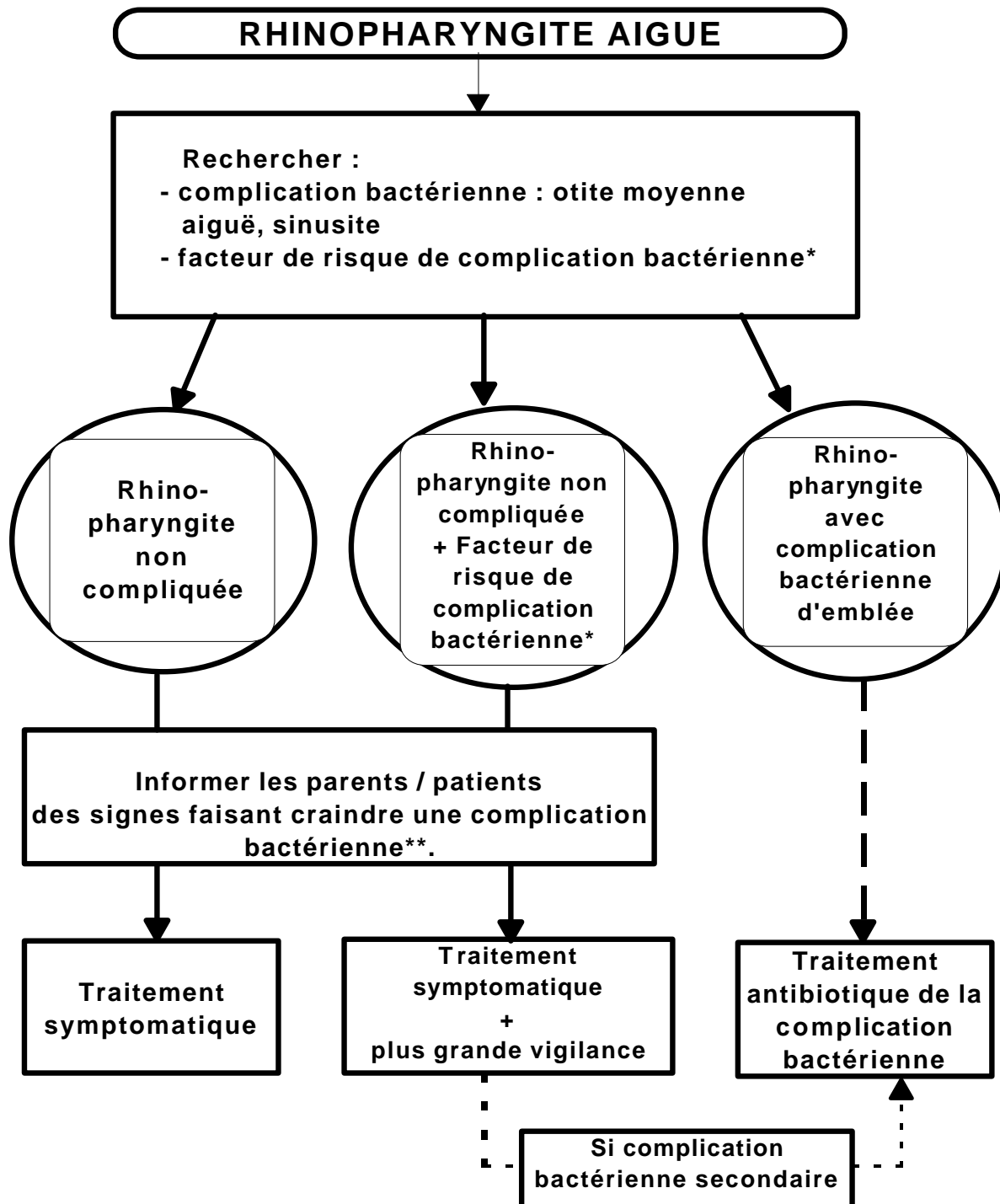
***Signes de gravité, en cas de pneumonie :

- atteinte des fonctions supérieures (altération de la conscience),
- atteinte des fonctions vitales :
 - PA systolique < 90 mmHg,
 - pouls > 120/mn,
 - fréquence respiratoire > 30/mn
- température < 35°C ou ≥ 40°C
- néoplasie associée (cancer autre que basocellulaire, actif ou diagnostiqué dans l'année),
- pneumonie d'inhalation ou sur obstacle trachéo-bronchique connu ou suspecté.

****Facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline :

- âge > 65 ans,
- traitement par \hat{a} lactamine ou hospitalisation dans les trois mois précédents,
- gravité de la pneumopathie (***),
- maladie chronique.

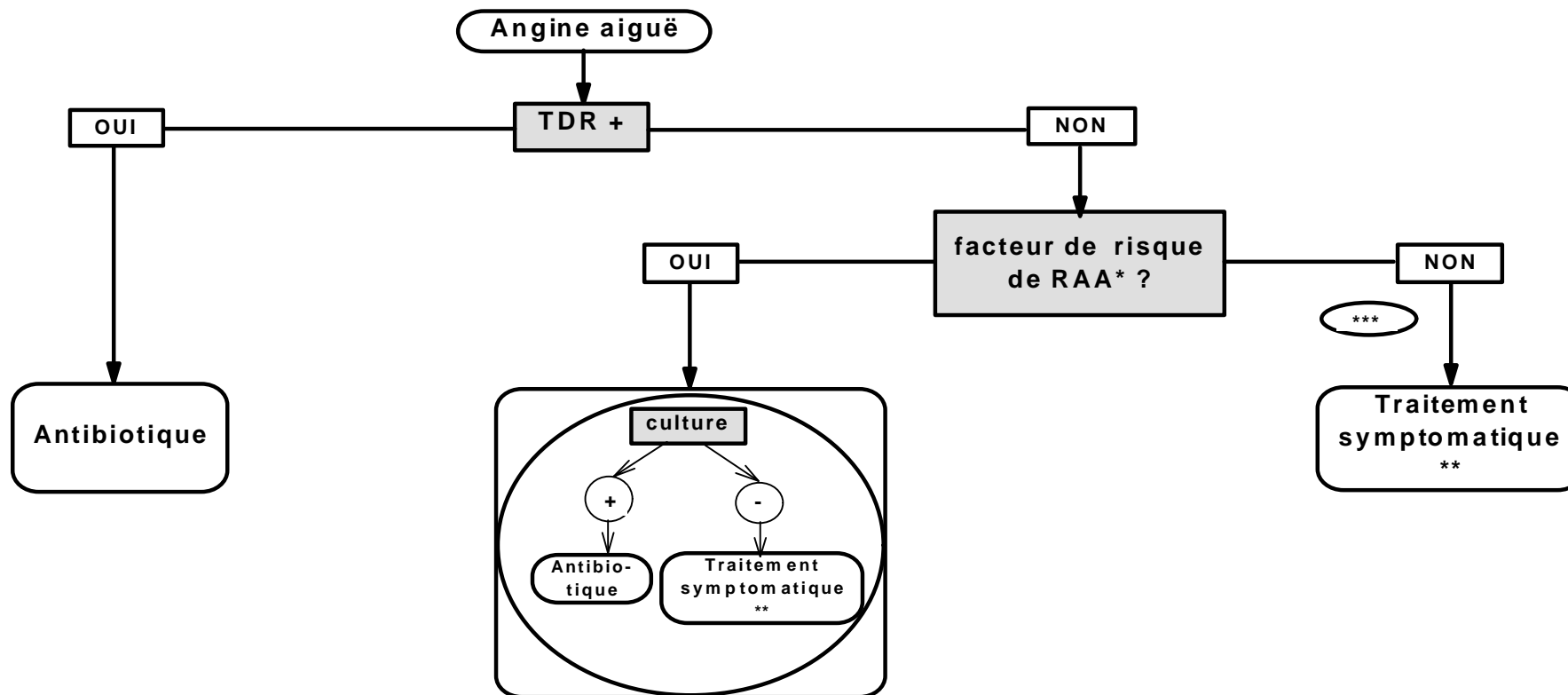
Figure 1 : Rhinopharyngite aiguë : attitude pratique



* Antécédents d'otites moyennes aiguës (OMA) récidivantes (> 3 OMA / 6 mois) ou présence d'otite séreuse ; immunodépression.

** une gêne respiratoire, une fièvre persistante au-delà de 3 jours, ou d'apparition secondaire après ce délai, la persistance, sans tendance à l'amélioration, des autres symptômes (toux, rhinorrhée, obstruction nasale) au delà de 10 jours, une irritabilité, des réveils nocturnes, une otalgie, une otorrhée, une conjonctivite purulente, un oedème palpébral, des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée), une éruption cutanée.

Figure 2 : Angine aiguë : attitude pratique quand l'usage des tests de diagnostic rapide (TDR) sera courant

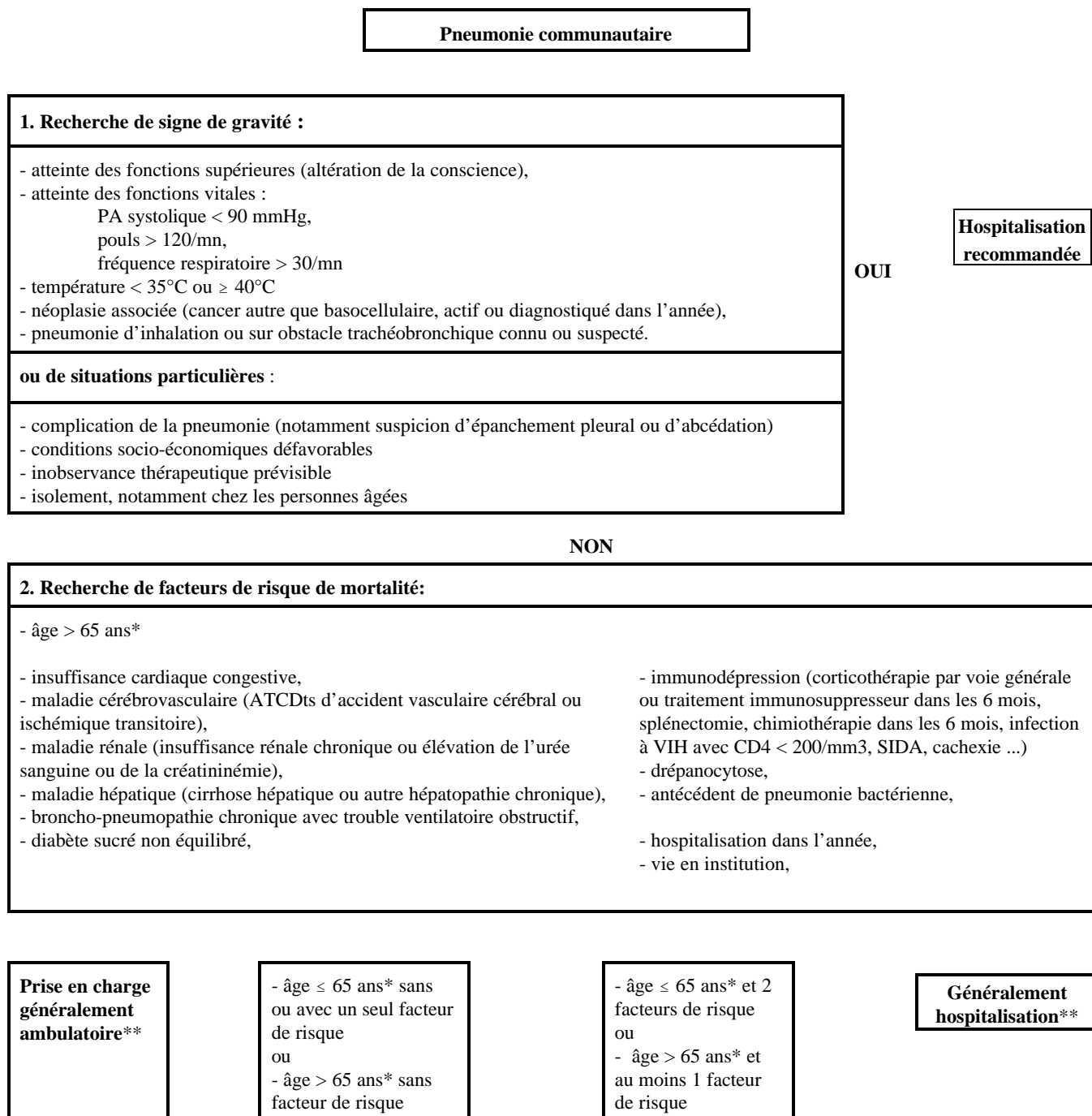


* facteurs de risque de RAA :
- antécédent personnel de RAA
- 5 - 25 ans et : facteurs environnementaux ou multiplication des épisodes d'angine à streptocoque ou séjours en région d'endémie (Afrique, Antilles...)

*** : d'autant plus que la symptomatologie clinique est évocatrice d'une étiologie non streptococcique ; une surveillance peut être utile au troisième jour.

**traitement symptomatique antalgique et/ou antipyrétique.

Figure 3 : Prise en charge ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies communautaires



* Le groupe d'experts considère que l'âge physiologique bien plus que l'âge civil est à prendre en compte.

**Le groupe d'experts considère que le "bon sens" clinique du praticien tenant compte de la nature des facteurs de risque ne doit cependant pas être remis en cause, notamment, en cas d'immunodépression.

Figure 4 : Pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité) : stratégie thérapeutique initiale

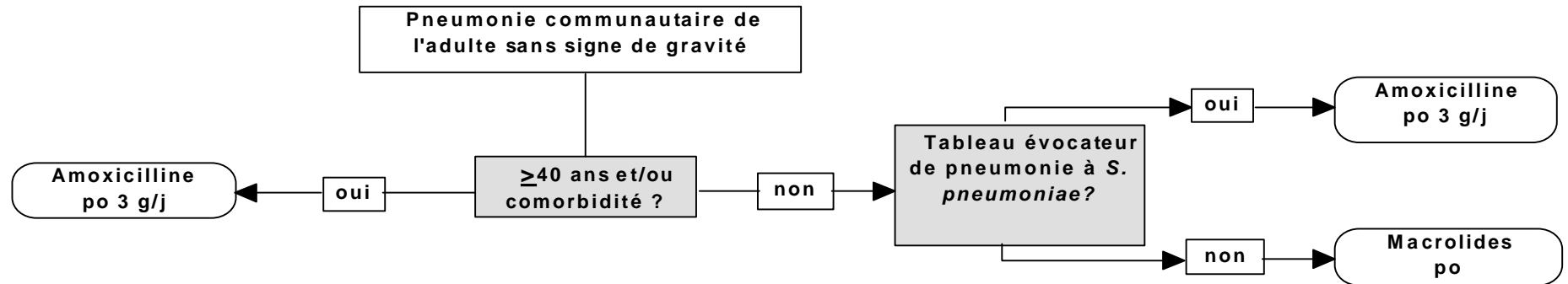
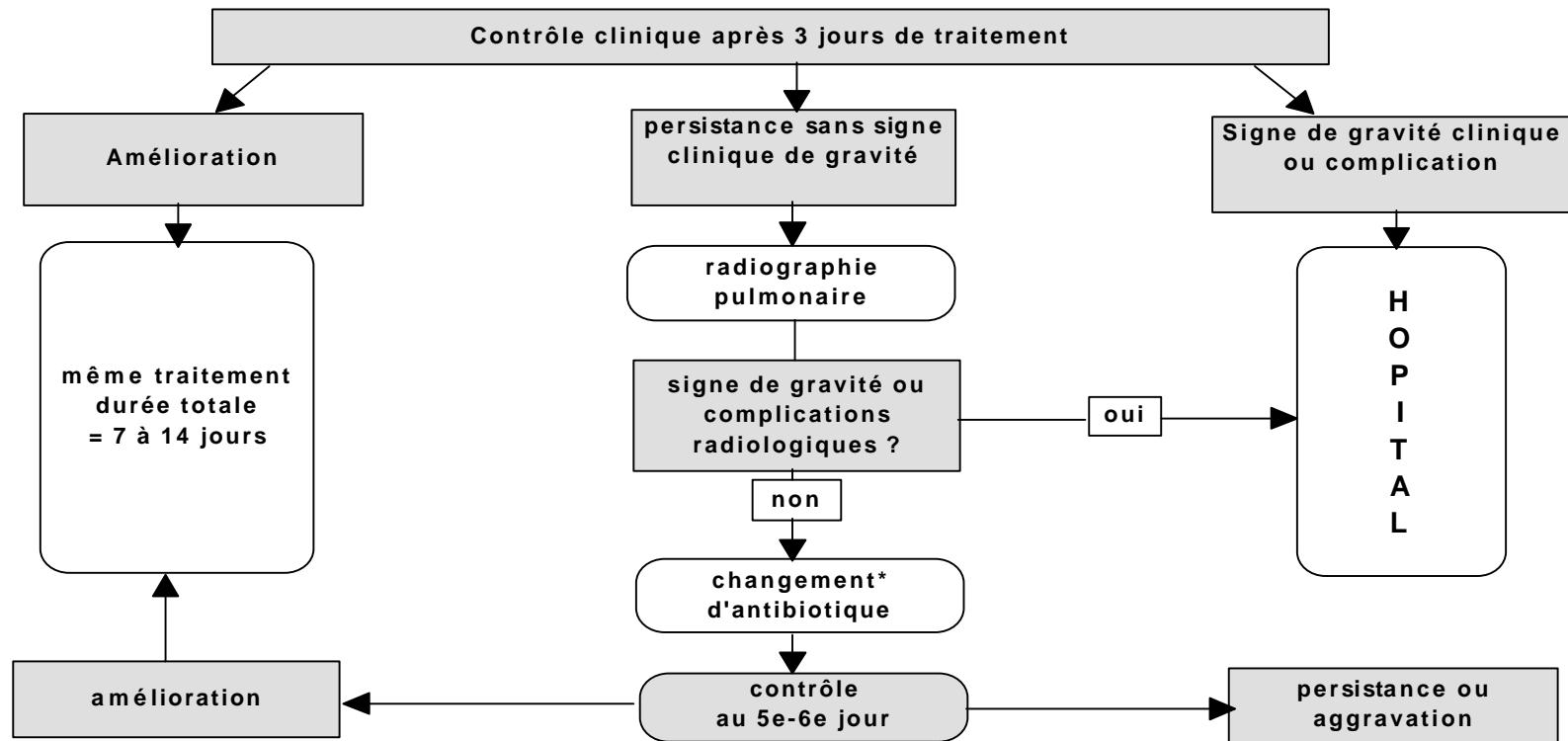


Figure 5 : Pneumonie communautaire de l'adulte (sans facteur de risque ni signe de gravité) : stratégie thérapeutique secondaire



*amoxicilline <-> macrolides ; rarement, bithérapie (amoxicilline + macrolide) ou fluoroquinolone active sur le pneumocoque