

Antibiotiques contre les germes atypiques en cas de pneumonie

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of β lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005;330:456-62.

Analyse: S. Coenen



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité des antibiotiques β -lactames versus celle des antibiotiques actifs contre les germes atypiques en cas de pneumonie acquise dans la communauté chez des adultes?

Contexte

Le traitement antibiotique le plus adéquat en cas de pneumonie acquise dans la communauté (community acquired pneumonia, CAP) n'est pas établi avec certitude. Une des raisons en est la rareté de la pratique systématique des tests microbiologiques capables d'identifier l'agent bactérien responsable de cette affection. En plus du *Streptococcus pneumoniae*, des germes «atypiques» peuvent également être responsables d'une pneumonie acquise dans la communauté. Ces germes sont: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella species* et *Chlamydia pneumoniae*. Ils sont dits atypiques en raison de leur absence de réaction in vitro aux antibiotiques β -lactames. Les manifestations cliniques qu'ils entraînent ne sont pas toujours différentes de celles d'une pneumonie à pneumocoque. Ces germes atypiques seraient responsables de 10 à 20% des cas de CAP¹.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse.

Sources consultées

Les auteurs ont interrogé le Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline et Embase jusqu'en décembre 2003. Cette recherche a été complétée par la consultation de résumés de congrès, de données d'enregistrement, des listes de référence des synthèses et des firmes pharmaceutiques ayant fait des études évaluant un antibiotique actif contre les germes atypiques.

Sélection des études

Après un inventaire de plus de 2 000 publications et résumés, les auteurs ont inclus dix-huit études cliniques randomisées, en double aveugle, comparant un antibiotique actif contre les germes atypiques (quinolones et macrolides) en monothérapie versus antibiotique β -lactame (pénicillines, céphalosporines) en monothérapie dans une pneumonie communautaire confirmée par une radiographie. Ces études ont été réalisées dans plus de trente pays, entre les années 1980 et 2000. Au total, neuf quinolones et trois macrolides (dont un kétolide) ont été évalués. A l'exception de deux études plus anciennes, dans lesquelles le traitement initial est administré par voie intraveineuse, les traitements se font par voie orale.

Population étudiée

La population totale est de 6 749 adultes avec un âge moyen de 41 à 61 ans. La plupart des études utilisent des

critères d'exclusion spécifiques: administration initiale d'antibiotiques par voie intraveineuse, pneumonie nosocomiale ou par aspiration, patient immunocompromis ou présentant une fonction hépatique ou rénale fort altérée. Les personnes incluses sont donc plus jeunes et présentent un meilleur pronostic que dans des études observationnelles. Les germes isolés sont: pour 311 patients (4,6%), issus de 13 études, un *M. pneumoniae*, pour 115 patients (1,7%), issus de 7 études, un *C. pneumoniae* et pour 75 sujets (1,1%), provenant de 10 études, un *Legionella species*.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la proportion de patients sans guérison ou sans amélioration clinique. L'analyse est faite en **intention de traiter** ou en **intention de traiter modifiée** (CAP certifiée et prise d'au minimum une dose du médicament évalué) avec utilisation du **modèle d'effets fixes**. Une **analyse par protocole** est également réalisée et la mortalité totale évaluée.

Résultats

Toutes les études mentionnent un résultat pour le critère de jugement primaire. Au total, 18% des patients n'obtiennent pas de guérison ou pas d'amélioration clinique. Dans aucune étude, une différence significative n'est observée entre les traitements et ces études ne présentent pas d'hétérogénéité significative. Lors de la sommation des résultats, aucune plus value des antibiotiques actifs contre les germes atypiques n'est observée versus antibiotiques β -lactames (RR 0,97; IC à 95% de 0,87 à 1,07). La conclusion est identique pour les seuls macrolides (RR 0,81; IC à 95% de 0,58 à 1,14) et pour les seules quinolones (RR 0,99; IC à 95% de 0,88 à 1,11). L'analyse par protocole fournit des résultats semblables. Aucune diminution d'efficacité des antibiotiques β -lactames n'est observée au fil des années, malgré une augmentation mondiale de la résistance du pneumocoque. Au total, 130 décès ont été rapportés (mortalité de 1,9%) sans différence observée entre les bras d'étude (RR 1,20; IC à 95% de 0,84 à 1,71). L'utilisation d'un antibiotique actif contre les germes atypiques ne se révèle efficace que chez les patients atteints par un *Legionella*: taux de non guérison ou de non amélioration clinique moindre (RR 0,40; IC à 95% de 0,19 à 0,85).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuve d'une amélioration de l'évolution clinique de patients présentant une pneumonie communautaire non sévère s'ils sont traités par un antibiotique actif contre les germes atypiques, sauf en cas de pneumonie causée par un *Legionella*. La prévalence de cette dernière affection est cependant basse dans les études incluses. Les antibiotiques β -lactames doivent

donc rester le premier choix dans le traitement d'une pneumonie communautaire non sévère chez des adultes.

Financement

Le deuxième auteur a reçu une bourse d'étude du Waikato District health board.

DISCUSSION

La place des antibiotiques β -lactames confortée

Des preuves de l'efficacité des antibiotiques actifs contre les germes atypiques chez des adultes présentant une pneumonie communautaire manquaient à ce jour. Les recommandations pour une antibiothérapie de cette affection étaient donc contradictoires. Cette méta-analyse fournit au praticien de première ligne des preuves des plus solides que les antibiotiques β -lactames sont un choix fondé pour le traitement initial de ces patients. Ils ne sont pas inférieurs à un traitement par un antibiotique actif contre les germes atypiques, en particulier en cas de présence prouvée de *Mycoplasma pneumoniae* et de *Chlamydia pneumoniae*.

Ces observations sont pertinentes pour la première ligne de soins, même s'il s'agit d'une affection ne concernant que 7 à 8 cas diagnostiqués par 1 000 patients consultant par an en médecine générale, en Flandre ou en Hollande (la plupart du temps sans confirmation radiologique)^{2,3} et même si les données fournies par cette méta-analyse proviennent d'un contexte hospitalier (avec confirmation radiologique). Les patients inclus sont jeunes, ont un risque faible de complications ou de décès, et peuvent donc parfaitement être pris en charge en première ligne de soins. Au vu des incertitudes diagnostiques concernant cette affection, des antibiotiques sont souvent prescrits en cas d'infection des voies respiratoires (basses) sans qu'il s'agisse d'une pneumonie. Sur la base de cette synthèse, un traitement de tous ces patients par un antibiotique β -lactame est un choix fondé, si un traitement par antibiotique est envisagé. Une amoxicilline à dose suffisamment élevée reste l'antibiotique de choix, même si certains antibiotiques actifs contre les germes atypiques ont été comparés à l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique. Une sommation excluant les études avec l'amoxi-clavulanate, soit incluant uniquement les études avec l'amoxicilline, donne des résultats semblables (respectivement OR 0,97; IC à 95% de 0,86 à 1,08 et OR 0,97; IC à 95% de 0,85 à 1,11). Une exclusion des études publiées avant 1998 donne également des résultats similaires (OR 0,96; IC à 95% de 0,81 à 1,14). Fonder le traitement d'une pneumonie communautaire non sévère sur une infection possible par *Legionella species*, n'a pas de sens, ce germe n'étant que rarement la cause de cette CAP (<3%)⁴.

L'épidémiologie des germes en cause et leur profil de résistance dans les différentes régions déterminent, bien sûr, le choix de l'antibiotique. Ainsi, les pays scandinaves utilisent-ils encore la pénicilline. Cette méta-analyse ne montre également pas la preuve d'une diminution de l'efficacité des antibiotiques β -lactames au fil des années, mal-

Conflits d'intérêt

Les auteurs ont reçu plusieurs fonds de différentes firmes pharmaceutiques pour des recherches et des participations à des congrès.

gré l'augmentation mondiale de la résistance du pneumocoque.

Guides de pratique

La conclusion de cette méta-analyse rejoint les recommandations de la British Thoracic Society pour la pneumonie communautaire⁴, celles du NHG-Standaard Toux Aiguës⁵ et celles de la RBP de la WVVH Toux aiguë⁶. Une étude effectuée en Flandre montre que, en plus d'une réduction globale du nombre d'antibiotiques prescrits, un choix préférentiel pour l'amoxicilline (versus macrolides par exemple) n'entraîne pas de différence dans la disparition de leurs symptômes chez des adultes présentant une toux aiguë, ni dans le délai de reprise des activités quotidiennes ou du travail, ni dans le nombre de nouvelles consultations ou d'hospitalisations. De plus, le passage à l'amoxicilline représente une économie pouvant atteindre 7€ par prescription⁷.

Dans la RBP «Infections respiratoires basses chez l'adulte», élaborée par le Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC), une distinction entre pneumonie typique et atypique n'est pas reprise⁸. Le guide de pratique de l'American Thoracic Society adopte une autre position, recommandant un choix alternatif pour le traitement initial d'une pneumonie communautaire avec suspicion d'un germe atypique⁹.

D'autres commentateurs de cette méta-analyse aboutissent aux mêmes conclusions^{10,11}. Marrie s'interroge sur le critère de jugement et suggère d'évaluer le délai pour la disparition des symptômes ou pour la reprise du travail, estimant que ces critères sont plus sensibles pour les modifications observées dans les groupes de patients. Un deuxième commentateur fournit une information non mentionnée dans la publication originale: un critère de jugement combiné d'efficacité reprenant guérison, absence d'effets indésirables, complications médicales et nécessité de consultations supplémentaires, absence de modification du traitement initial, absence d'hospitalisation ou de décès dans les trente jours. Ce commentateur compare les résultats pour ce critère combiné et pour les autres critères, entre patients ambulants et sujets hospitalisés. L'efficacité du traitement antibiotique est de 83,6% en ambulatoire et de 80,7% en hospitalisation. Aucune différence dans le nombre d'hospitalisations (6-7%) n'est observée entre les deux groupes, ni dans la qualité de vie en lien avec la santé (évaluée aux jours 7 et 30). En général, les patients ambulants se disent plus satisfaits des soins (91,2% versus 79,1%; p=0,03).

RECOMMANDATION POUR LA PRATIQUE



Cette méta-analyse montre que les antibiotiques β -lactames, notamment l'amoxicilline, sont le premier choix chez les patients présentant une pneumonie communautaire non sévère. Cette conclusion est similaire aux recommandations britanniques, hollandaises et belges^{4-6,8}.

La rédaction

Références

1. Bartlett J, Mundy L. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;333:1618-24.
2. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Resultaten van de morbiditeitsregistratie van het Intego-netwerk. Leuven: Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, 2001.
3. Okkes I, Oskam S, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4): IV1-64.
5. Verheij T, Salomé P, Bindels P et al. NHG-Standaard Acute hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
6. Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
7. Coenen S, Van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:661-72.
8. Art B, Coenen S, Vints A et coll. Recommandation de Bonne Pratique pour les antibiotiques. Infections des Voies Respiratoires Inférieures chez l'adulte. Bruxelles: BAPCOC (à paraître).
9. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
10. Marrie TJ. Review: antibiotics active against atypical pathogens do not improve community acquired pneumonia more than β lactam antibiotics. *Evid Based Med* 2005;10:115.
11. Antibiotic choice makes little difference in CAP. *J Fam Pract* 2005;54:494.

Prise en charge au domicile de la dépression chez la personne âgée

Ciechanowski P, Wagner E, Schmalting K et al. Community-integrated home-based depression treatment in older adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1569-77.

Analyse: R. Rogiers, T. Poelman



RÉSUMÉ

Question clinique

Les soins à domicile contribuent-ils à une meilleure détection et à un traitement amélioré de la dysthymie et de la dépression mineure des personnes âgées restées au domicile et présentant des limitations somatiques et socio-économiques?

Contexte

La dysthymie et la dépression mineure sont fréquentes chez les personnes âgées. Un isolement social, une comorbidité et des limitations fonctionnelles y contribuent et, de plus, réduisent les chances d'identification et de traitement adéquat. Une dépression non traitée exerce une influence négative sur le fonctionnement et la qualité de vie, ce qui peut entraîner un accroissement de morbidité et de mortalité ainsi que du coût des soins de santé.

Population étudiée

Sur base d'une réponse positive à deux items du questionnaire PRIME-MD, des travailleurs sociaux ont recruté 1 238 personnes âgées de plus de 60 ans et faisant appel à des services de soins ou vivant dans un home. La présence d'une dysthymie ou d'une dépression mineure est évaluée, au moyen du SCID interview, chez ces per-

sonnes et chez 181 autres s'étant spontanément présentées pour participer à l'étude. Les patients suivants sont exclus: absence de dépression, dépression majeure, trouble bipolaire, psychose, abus médicamenteux et troubles cognitifs. Finalement, 138 patients sont inclus. Leur âge moyen est de 73 ans (ET 8,5), avec 79% de femmes. La moitié présente une dépression mineure, l'autre moitié une dysthymie; 36% des sujets prennent un antidépresseur. Une fréquence moyenne de 4,6 (ET 2,1) affections médicales chroniques par patient est présente; 72% vivent seuls, 69% bénéficient d'une aide à domicile et pour 58% d'entre eux, le revenu annuel moyen est inférieur à 10.000 \$.

Protocole d'étude

Cette étude randomisée, contrôlée, répartit ses sujets soit dans un groupe contrôle recevant des soins habituels (n=66) soit dans un groupe intervention recevant des soins à domicile spécifiques avec insistance pour accroître les activités physiques et sociales (n=72). Ce dernier groupe bénéficie, entre autres, de huit sessions de 50 minutes de «problem solving therapy» sur un décours de dix-neuf semaines. Ces sessions sont réalisées par un travailleur social expérimenté. En l'absence d'amélioration de la dépression durant l'intervention, lors des suivis men-