

ANTIBIOTIQUES ET INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES EN MÉDECINE GÉNÉRALE REGARDS NOUVEAUX ET PROBLÈMES NOUVEAUX

Fr. ZECH¹

Mots clefs: infections respiratoires, sinusite, otite, bronchite chronique, médecine générale

RÉSUMÉ

Cet article propose une revue de la littérature à propos du traitement antibiotique des sinusites aiguës, des otites moyennes aiguës, et des exacerbations de la bronchite chronique.

Il apparaît que les médecins surdiagnostiquent les sinusites et les otites bactériennes, principalement parce qu'ils posent le diagnostic trop tôt dans l'histoire de la maladie. Un grand nombre de cas évoluent spontanément vers la guérison, et on devrait réserver le traitement aux patients dont cette évolution se fait avec retard, ou ne se fait pas. Globalement, le pronostic de ces infections est bon, et les complications sont rares, même en l'absence de traitement.

*Dans le domaine de l'otite moyenne aiguë, il existe une hiérarchie de virulence des espèces bactériennes, dont on peut tenir compte lorsqu'il faut choisir un antibiotique. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A, et *Streptococcus pneumoniae* méritent probablement plus d'attention que *Hemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*. Il est possible que la même hiérarchie intervienne dans le domaine des sinusites aiguës.*

Il ne faut pas surestimer l'importance de l'antibiothérapie au cours des exacerbations de la bronchite chronique.

*On donne une synthèse de l'évolution des résistances des pathogènes respiratoires en Belgique. Le problème le plus préoccupant est la diminution de sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux β -lactamines.*

Les infections des voies respiratoires sont souvent traitées par un antibiotique. Progressivement, la résistance au traitement devient plus fréquente parmi des bactéries pathogènes importantes. Le praticien de médecine générale n'ignore pas combien il est important de sélectionner judicieusement les patients qui bénéficient vraiment d'un traitement antibiotique. Cet article, largement fondé sur une revue de la littérature, est destiné à l'éclairer sur les indications d'antibiotiques, et sur les meilleurs choix face aux

infections des voies respiratoires les plus fréquentes.

LES SINUSITES AIGUËS

La sinusite bactérienne n'est pratiquement jamais une maladie primaire. C'est une complication d'une inflammation virale, ou

¹ Services de médecine interne générale et de microbiologie. Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, 1200 Bruxelles.

d'une inflammation allergique. Seules les sinusites bactériennes méritent d'être traitées.

Il y a une certaine difficulté à évaluer si une sinusite en est déjà au stade de surinfection par des bactéries pyogènes. Près de la moitié des diagnostics de sinusite ne sont pas confirmés par la radiologie (1). Les symptômes cliniques ne permettent que 38% de bons diagnostics (2).

C'est souvent sur la base de la douleur que le médecin évoque le diagnostic de sinusite. La douleur est un signe précieux, parce que sa localisation et les circonstances qui la modifient sont souvent caractéristiques. C'est toujours une douleur bien localisée par le patient. Les sinus maxillaires font mal au niveau de la joue ou au niveau des molaires de la mâchoire supérieure. Les sinus frontaux donnent une douleur latérale au niveau du front. Les sinus ethmoïdaux antérieurs font mal dans l'intérieur de l'œil. Les sinus ethmoïdaux postérieurs et sphénoïdaux provoquent une douleur médiane au vertex ou à l'occiput. La douleur provenant des sinus est supportable. Elle est dépendante de la qualité du drainage vers les fosses nasales. C'est pourquoi elle est souvent absente pendant la nuit; elle apparaît après une ou deux heures en position debout, ou bien dans l'après-midi. Elle est exacerbée lorsque le patient se mouche, ou se penche en avant.

La douleur de la sinusite aiguë est donc facile à reconnaître. Mais en réalité la douleur ne renseigne que sur une anomalie de la pression dans les sinus. Les cavités sinusales peuvent être en vide relatif à cause de l'obstruction de l'orifice de drainage. Inversement, elles peuvent être sous pression à cause d'une inflammation catarrhale. Dans un cas comme dans l'autre, l'explication de la douleur pourrait être une simple inflammation virale ou allergique, et la douleur n'indique pas s'il y a surinfection par des bactéries pyogènes. Lorsqu'on pratique un scanner des sinus au cours d'un simple rhume, il est banal d'ob-

server que plusieurs cavités sinusales sont remplies de liquide (3). Au troisième jour d'un rhume banal, il y a 90% de «sinusites radiologiques», et au quatorzième jour, il y en a encore 20%. Inversement, 20% des enrhumés sans plainte de sinusite ont un niveau liquide dans le sinus maxillaire (4).

L'obstruction nasale et la rhinorrhée sont d'autres signes de sinusite, mais ces signes sont remarquablement inefficaces pour distinguer s'il s'agit d'une simple rhinite, ou si l'inflammation des fosses nasales se complique d'inflammation d'un ou de plusieurs sinus. La nature colorée de l'écoulement nasal n'apporte pas de renseignement supplémentaire (5, 6). L'intensité de la fièvre et des signes généraux n'est pas efficace non plus pour établir cette distinction.

Un meilleur argument pour affirmer qu'il y a surinfection bactérienne est l'argument de durée. Lorsque les signes de congestion d'un sinus et la rhinorrhée se prolongent au-delà de dix à quatorze jours, le diagnostic de sinusite bactérienne devient probable. Probable, mais pas encore certain, puisque au quatorzième jour d'un rhume non compliqué, il y a encore 25% des patients qui se plaignent de rhinorrhée (7, 8), et 20% des patients dont le scanner démontrerait la présence de liquide inflammatoire dans un sinus (3).

La prolongation d'une fièvre au-dessus de 39° après trois jours de rhume est également un critère valable pour affirmer une surinfection bactérienne (9). Mais la majorité des cas de sinusites ne provoquent pas une fièvre aussi élevée.

Lorsque le diagnostic de sinusite est posé avec des critères raisonnables, un traitement antibiotique est-il vraiment nécessaire? Certains auteurs se permettent d'en douter (10).

Le pronostic spontané de la sinusite aiguë est relativement bon. En l'absence de traitement antibiotique, 50% des patients évo-

luent déjà favorablement après trois jours, et 60% après dix jours (11).

Les complications de la sinusite aiguë sont rares (12).

On affirme souvent qu'une sinusite aiguë mal soignée peut évoluer vers une sinusite chronique. La sinusite chronique est cependant cent fois plus rare que la sinusite aiguë. Les liens entre sinusite aiguë et sinusite chronique restent mal élucidés, si bien qu'il n'est pas permis d'argumenter qu'un traitement insuffisant de la sinusite aiguë expose à l'installation d'une sinusite chronique (13). Il y a plus de sinusites aiguës récurrentes que de véritables sinusites chroniques, et les récurrences des sinusites dépendent plus de l'anatomie des fosses nasales que de la qualité du traitement antibiotique.

Parmi les complications classiques de la sinusite, on cite la cellulite orbitaire, l'ostéite du frontal, la méningite, l'abcès sous-dural, et l'abcès cérébral. Il n'est pas question de mettre en doute ces affirmations, mais il faut être conscient de la rareté relative de ces complications. Si l'on regroupe les études consacrées au traitement de la sinusite qui incluent un groupe traité par placebo, on collecte une population de 370 patients non traités. Parmi ces patients, aucune complication n'est rencontrée (11, 13-17). Les grands centres de référence américains qui publient leur expérience en matière de sinusites compliquées d'empyème sous-dural (18) ou d'abcès cérébral (19) ne collectent finalement que très peu de cas, en comparaison avec la grande fréquence des sinusites. Pour ces complications, c'est la sinusite chronique qui est impliquée, plutôt que la sinusite aiguë. La flore bactérienne des abcès cérébraux est plus semblable à celle des sinusites chroniques qu'à celle des sinusites aiguës.

Le bénéfice du traitement antibiotique au cours de la sinusite aiguë est diversement apprécié. Si l'on se limite à des degrés modérés d'atteinte radiologique, par exemple un

simple épaissement de la muqueuse des sinus, il n'y a pas de différence entre l'évolution des cas traités par antibiotique et des cas traités par un placebo (20). Les résultats ne sont pas nécessairement impressionnants si l'on sélectionne les patients suivant des critères plus exigeants. Dans une étude randomisée portant sur 214 patients, le bénéfice du traitement antibiotique est pratiquement nul (13). D'autres travaux aboutissent à des conclusions différentes. Par exemple une étude conclut que 79% des patients sous amoxicilline sont améliorés au troisième jour de traitement, contre 60% sous placebo (16). Finalement, une méta-analyse des publications disponibles conclut que la prescription d'un antibiotique diminue de moitié le risque de persistance des symptômes (21).

Puisqu'un antibiotique est utile, lequel faut-il choisir?

Plusieurs études comparent le traitement par l'amoxicilline avec d'autres antibiotiques à spectre plus large. L'amoxicilline couvre en général bien *Streptococcus pneumoniae*, mais pas les souches d'*Hemophilus influenzae* et de *Moraxella catarrhalis* productrices de β -lactamase. De façon surprenante, aucune étude ne démontre un avantage tangible à élargir le spectre d'activité au-delà de celui de l'amoxicilline. C'est ainsi que les résultats ne sont pas meilleurs avec l'amoxicilline-clavulanate (11), avec le céfuroxime axetil (22), ou avec le cefpodoxime proxetil (23).

Finalement, les méta-analyses de l'ensemble des études cliniques publiées ne permettent pas de distinguer un avantage à aucun antibiotique particulier, que ce soit l'amoxicilline, une céphalosporine orale, un macrolide, ou le cotrimoxazole (21).

Combien de temps faut-il traiter?

Classiquement, le traitement antibiotique est prolongé entre dix et quatorze jours. Cette attitude est remise en question depuis quelques années. Une étude portant sur 76 patients ne constate aucune différence

entre un traitement de trois jours ou de dix jours par le cotrimoxazole (24). Une autre étude permet de comparer quatre jours et dix jours de céfixime chez respectivement 80 et 85 patients, sans différence significative dans le résultat clinique (25).

LES OTITES MOYENNES

Tout comme la sinusite, l'otite moyenne bactérienne n'est pratiquement jamais une maladie primaire. C'est une complication d'une inflammation virale des voies respiratoires supérieures. Les otites moyennes ne méritent un traitement antibiotique que dans la mesure où elles sont la conséquence d'une surinfection par des bactéries pyogènes.

Comme la sinusite, l'otite moyenne est une maladie largement surdiagnostiquée (26, 27).

Le diagnostic clinique d'otite repose sur le contexte de rhino-pharyngite, et sur un cortège de signes qui traduisent la présence d'inflammation avec accumulation de liquide dans l'oreille moyenne: rougeur et bombement du tympan, et, à partir d'un certain âge, anamnèse de douleur, d'hypo-acousie, d'auto-acousie, de sensation d'oreille pleine, de perception de claquements. Or ces signes font souvent partie intégrante de l'infection virale des voies respiratoires supérieures, même en l'absence de surinfection bactérienne. Chez les adultes, au cours d'un rhume banal, on a pu constater la présence de liquide dans l'oreille moyenne entre le deuxième et le cinquième jour de maladie dans trois quarts des cas (28). Une fois sur deux, ce liquide est sous tension. C'est précisément entre le deuxième et le cinquième jour d'une rhino-pharyngite que l'on pose le plus souvent le diagnostic d'otite chez les enfants (29).

Lorsqu'on ponctionne le liquide qui s'accumule dans l'oreille moyenne, le premier agent pathogène que l'on découvre, et sou-

vent le seul, est un virus. Par exemple le virus Respiratory syncytial, ou un virus influenza ou parainfluenza (30). Les virus sont capables d'induire par eux-mêmes une inflammation dans l'oreille moyenne (31).

La physiopathologie des otites est que l'inflammation et l'accumulation de liquide permettent la surinfection par des bactéries pyogènes provenant du pharynx. Il est intéressant de noter que dans les modèles expérimentaux, il faut un temps considérable avant que des bactéries du pharynx ne viennent surinfecter l'otite, soit sept à dix jours (32).

La surinfection bactérienne n'est d'ailleurs pas une condition indispensable pour qu'il y ait une otite cliniquement significative. Dans un bon quart des otites, la ponction de liquide ne ramène aucune bactérie. Lorsqu'une otite ne répond pas de façon satisfaisante à un traitement antibiotique, il ne se trouve aucune bactérie dans l'oreille moyenne dans la moitié des cas (33-34). Au contraire, c'est bien souvent un virus qu'on y retrouve, et qui explique la durée anormale de la maladie. Par contraste, la découverte tardive d'un virus dans l'oreille moyenne est plus rare lorsque l'évolution clinique est favorable (41% versus 68% en cas de persistance des signes cliniques) (35). Même en cas de surinfection bactérienne, la mauvaise évolution clinique est corrélée avec la persistance d'un virus dans l'oreille moyenne (36). Le rôle des virus ne peut donc pas être sous-estimé.

Inversement, le rôle des bactéries ne doit pas être surestimé. Plus de la moitié des enfants qui conservent une bactérie pyogène dans l'oreille moyenne malgré deux à six jours de traitement antibiotique ne s'en portent pas plus mal sur le plan clinique.

Comme pour les sinusites, le pronostic spontané des otites moyennes est relativement bon. Une méta-analyse collectant les données de 33 études thérapeutiques, et concernant 5400 enfants atteints d'otite, démontre que 81% des patients non traités

guérissent spontanément en un temps acceptable (37). Ce chiffre s'oppose à 95% avec un traitement antibiotique.

Que risque un patient dont on négligerait le traitement antibiotique au cours d'une otite?

Certains cas évoluent vers une otite séreuse, avec persistance de liquide dans l'oreille moyenne, sans signes inflammatoires, pendant quelques semaines ou quelques mois. Cette pathologie est source de troubles de l'audition. Le mécanisme de cette complication est une hyperplasie des cellules sécrétrices de mucus, réactionnelle à l'inflammation aiguë (38). Le traitement antibiotique ne diminue pas la fréquence de cette complication.

Toute infection de l'oreille moyenne se complique d'une hyperossification modeste des osselets et de la paroi de la cavité de l'oreille moyenne (mais pas de l'oreille interne), qui persiste pendant plusieurs mois (39). Il y a certainement un danger pour l'audition en cas de récurrences trop fréquentes.

Historiquement, l'otite moyenne avait mauvaise réputation, principalement à cause de la fréquence des mastoïdites. Cette complication grave survenait dans 15% des cas (40). Actuellement, on observe encore des cas d'otite moyenne qui évoluent vers une mastoïdite. Le Children's Hospital de Pittsburgh en observe près de cinq cas par an, et observe même un cas de suppuration du labyrinthe environ tous les cinq ans (41). Il reste cependant étrange de constater combien cette complication est devenue plus rare que par le passé. La tentation est forte d'expliquer ce progrès par le traitement antibiotique systématique des otites. Mais ce serait une simplification hâtive. Aux Pays-Bas, il est considéré comme mauvaise médecine de prescrire un antibiotique en cas d'otite. Van Buchem, Peeters et Van 't Hof publient une série de 4 860 cas d'otite chez des enfants de plus de 2 ans (42). Seuls 200 d'entre eux au-

ront le droit à une visite chez un spécialiste en oto-rhino-laryngologie, parce que l'évolution est jugée mauvaise après trois à quatre jours de traitement conservateur, ou parce qu'apparaît un écoulement spontané de l'oreille. Lorsque l'évolution est mauvaise, le protocole de l'étude tire au sort entre la tympanocentèse, une antibiothérapie ou les deux. Dans le cadre d'une stratégie qu'on jugerait dure dans bien d'autres pays, on ne constate que deux cas de mastoïdite. Clairement, quelque chose a changé que nous comprenons mal, et qui fait que la mastoïdite est devenue plus rare.

Cette étude jette évidemment un trouble profond quant à l'utilité de prescrire systématiquement un antibiotique en cas d'otite. D'autres auteurs confirment que l'abstention thérapeutique est raisonnable en cas d'otite (43, 44).

L'étude de Van Buchem, Peeters, et Van 't Hof mérite une réflexion approfondie.

Une première réflexion est que si plus de 95% des diagnostics d'otite évoluent favorablement, c'est qu'il ne faut pas poser trop précocement le diagnostic de surinfection bactérienne. Ceci rejoint les considérations développées plus haut. Il est probablement raisonnable de patienter quelques jours. Tout comme pour le diagnostic de sinusite, c'est la persistance anormalement longue des symptômes qui doit justifier une intervention thérapeutique.

Une seconde réflexion peut être faite à partir des données bactériologiques. Les résultats bactériologiques de ces auteurs ne correspondent pas aux données classiques. Presque toutes les publications qui étudient la flore bactérienne de l'oreille moyenne par une tympanocentèse précoce donnent des statistiques similaires entre elles. *Streptococcus pneumoniae* est cultivé à partir de 25 à 30% des patients; *Hemophilus influenzae* à partir de 15 à 30%. *Moraxella catarrhalis* à

partir de 3 à 20%. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A est considéré comme rare (2 à 3%). Comme on l'a signalé, un bon pourcentage des cultures ne ramènent aucune bactérie. Dans l'étude néerlandaise, lorsque les cas qui évoluent mal cliniquement après trois à quatre jours de traitement conservateur subissent une tympanocentèse (70 cas), c'est une flore différente qui est cultivée. Le germe qui prédomine est le streptocoque β -hémolytique du groupe A (39%). *Streptococcus pneumoniae* est cultivé à partir de 17% des patients; *Hemophilus influenzae* à partir de 1,5% seulement. *Moraxella catarrhalis* n'est pas retrouvé. *Staphylococcus aureus* apparaît dans 7% des cas.

En ce qui concerne *Streptococcus pneumoniae* et *Hemophilus influenzae*, Klein est arrivé à la même conclusion: lorsque aucun traitement antibiotique n'est donné, *Streptococcus pneumoniae* persiste très souvent dans l'oreille moyenne, tandis que *Hemophilus influenzae* tend à disparaître spontanément (45).

Ces découvertes suggèrent qu'il existe une hiérarchie dans le pouvoir pathogène des diverses espèces bactériennes lorsqu'elles colonisent une oreille moyenne infectée par un virus. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A vient en tête. Ce germe intervient peu dans la statistique précoce, mais prend d'autant plus d'importance que la statistique se limite aux cas sévères. Il est à noter que c'est, par excellence, le germe responsable de mastoïdites. Il est remarquable aussi que la fréquence des infections sévères par ce germe a diminué considérablement au cours du vingtième siècle dans l'ensemble de la pathologie, expliquant peut-être la raréfaction des cas de mastoïdite. *Streptococcus pneumoniae* vient en second. Quant à *Hemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, deux espèces souvent porteuses de β -lactamases, elles semblent moins virulentes. Ces espèces sont, sans doute, moins importantes à traiter.

Ces réflexions incitent le médecin à ne pas commencer trop vite une antibiothérapie, et à cibler son traitement éventuel vers les deux plus grands pathogènes de l'oreille, le streptocoque et le pneumocoque. Il y a quelques années, on aurait émis une réserve, parce que 10% des *Hemophilus influenzae* participant à des otites moyennes étaient du type capsulé B, c'est-à-dire des souches virulentes, capables de provoquer une bactériémie. Ces souches ne poseront bientôt plus de problème, grâce à la vaccination.

L'amoxicilline est souvent conseillée comme premier traitement de l'otite moyenne aiguë par les auteurs américains, avec la suggestion de passer à un autre antibiotique en cas d'échec clinique après 48 heures (46). Cette attitude est logique si l'on accepte une hiérarchie de virulence des bactéries dans l'oreille moyenne.

En pratique, il n'y a pas d'étude disponible comparant l'amoxicilline avec d'autres antibiotiques à spectre plus large. Nous disposons, par contre, des résultats de plusieurs études qui comparent entre eux des antibiotiques à spectre large dans le traitement de l'otite moyenne (26). L'amoxicilline-clavulanate ou le cotrimoxazole sont comparés à des céphalosporines orales. Le résultat est équivalent pour le plupart des antibiotiques étudiés. Certaines études montrent cependant de moins bons résultats avec le céfclor, qui est intrinsèquement moins actif vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et *Hemophilus influenzae* (47-48).

Comme pour la sinusite, la durée du traitement fait l'objet de discussions. Les études cliniques à propos de cette question ont fait l'objet d'une publication de méta-analyse (49). La conclusion est qu'un traitement de cinq jours est suffisant, en l'absence de complications. Une réserve est formulée pour les enfants de moins de 2 ans, chez lesquels un traitement de dix jours reste plus prudent (50).

LES BRONCHITES

Il convient de distinguer ici deux situations principales: les bronchites aiguës, qui se déroulent dans un arbre respiratoire sain, et les exacerbations de la bronchite chronique.

La majorité des bronchites aiguës sont provoquées par des virus. Une petite proportion des cas de bronchites aiguës est provoquée par des bactéries non pyogènes, comme *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, mais ces cas sont souvent difficiles à reconnaître cliniquement.

Nous disposons de quelques études cliniques qui ont comparé l'évolution des bronchites aiguës avec et sans traitement antibiotique. Les méta-analyses de ces études aboutissent à la conclusion que le traitement antibiotique n'apporte qu'un bénéfice mineur: la prescription d'érythromycine, de doxycycline, ou de cotrimoxazole raccourcit la durée de la toux, et la durée d'incapacité de travail d'une demi-journée environ (51, 52).

Malgré le peu d'utilité des antibiotiques dans les bronchites sans complications, beaucoup de médecins en prescrivent systématiquement. En France, par exemple, 80% des visites chez le médecin pour une bronchite se clôturent par une prescription d'un antibiotique (53).

Il y a des épisodes d'exacerbations de la bronchite chronique qui sont provoqués par la pollution atmosphérique (54). Mais il est probable que la plupart des exacerbations sont déclenchées par un épisode infectieux.

Suite à des travaux anciens, il est habituel d'incriminer ici des virus. Il y a vingt-cinq ans, on a démontré une infection virale dans un tiers (55) à deux tiers des cas (56). Des auteurs contemporains contestent l'importance des virus (57).

Mycoplasma pneumoniae ou *Chlamydia pneumoniae* n'interviennent que dans peu de cas (58).

Chez beaucoup de patients souffrant d'une exacerbation de la bronchite chronique, les bronches contiennent des bactéries pyogènes, surtout lorsqu'il s'agit d'une exacerbation sévère. Le germe retrouvé le plus fréquemment est *Hemophilus influenzae*. Il y a aussi des cas où les bronches contiennent *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou encore une entérobactérie.

Le rôle de ces bactéries dans le déclenchement de l'exacerbation est difficile à déterminer. Chez les patients souffrant de bronchite chronique, il est habituel de découvrir les mêmes espèces bactériennes dans les bronches en dehors des épisodes d'exacerbation (55). *Hemophilus influenzae*, en particulier, s'implante de façon presque définitive dans les bronches lorsque la broncho-pneumopathie obstructive devient sévère. Ce germe se fixe solidement entre les cellules épithéliales (59, 60). Par contre, les exacerbations s'accompagnent souvent d'une réponse en anticorps contre les bactéries qui occupent les bronches (61).

Quel que soit le rôle des bactéries pyogènes dans le déclenchement des exacerbations de la bronchite chronique, il est pertinent de supposer que leur prolifération dans les bronches pourrait aggraver les épisodes d'exacerbation. Ces bactéries sont responsables d'une sécrétion locale d'histamine, soit par une sécrétion directe (pour *Hemophilus influenzae*), soit par l'intermédiaire d'une réaction allergique de type 1, avec l'intervention d'anticorps IgE dirigés contre des antigènes bactériens (62). Ces bactéries sont responsables d'un appel de globules blancs neutrophiles vers la lumière des bronches. Les globules blancs sécrètent des protéases et des interleukines qui aggravent les lésions histologiques (56). Les globules blancs neutrophiles s'autolysent, en libérant de grandes quantités d'ADN, qui rend le mucus bronchique plus visqueux. Il est donc intéressant

d'évaluer l'apport d'un traitement antibiotique au cours des exacerbations de la bronchite chronique.

Quelques études cliniques, déjà anciennes, ont été consacrées à la comparaison entre un traitement antibiotique et l'abstention. La plupart de ces études ont été décevantes, en ce sens qu'il y avait une tendance à un meilleur résultat avec un traitement antibiotique, mais sans atteindre un seuil de signification statistique. L'étude d'Anthonissen et al. inclut le plus de patients, et apporte les arguments statistiques les plus convaincants en faveur du traitement antibiotique (63). La méta-analyse de l'ensemble de ces études démontre finalement qu'il y a un certain bénéfice clinique à l'utilisation d'un antibiotique au cours des épisodes d'exacerbation de la bronchite chronique, mais que ce bénéfice est modeste, et n'est pas observé pour tous les patients (64). Faute de pouvoir prédire quels patients bénéficieront d'un tel traitement, le bon sens amène à réserver les antibiotiques aux cas les plus sévères, avec dyspnée et risque d'hospitalisation, et en définissant de façon stricte ce qu'il faut considérer comme une exacerbation (accentuation de la dyspnée, augmentation de la toux, et augmentation de la purulence des expectorations).

Si l'on décide de traiter par un antibiotique une exacerbation de bronchite chronique, quel antibiotique faut-il choisir?

La réponse théorique est qu'il faut un antibiotique qui diffuse bien dans le mucus des bronches, et qui est suffisamment actif sur *Hemophilus influenzae* et sur *Streptococcus pneumoniae* (56). Les β -lactamines (amoxicilline, clavulanate, céphalosporines) diffusent assez mal dans le mucus des bronches (5 à 20% de la concentration sérique). Les tétracyclines diffusent un peu mieux (17 à 30%). Les nouveaux macrolides, le cotrimoxazole et les quinolones diffusent très bien (65).

Les études cliniques ne confirment pas les différences théoriques basées sur la diffusion vers le mucus (66). Par contre, l'activité sur la flore bactérienne influence le résultat, puisque le céfaclor ou l'érythromycine, qui sont moins actifs sur *Hemophilus influenzae* se montrent moins efficaces que d'autres antibiotiques (67, 68).

L'amoxicilline est un bon choix sauf si les bronches sont colonisées par une souche d'*Hemophilus influenzae* productrice de β -lactamase. La combinaison amoxicilline-clavulanate devrait alors lui être préférée. Le cotrimoxazole et les tétracyclines conviennent. Plusieurs macrolides sont actifs sur *Hemophilus influenzae*, comme le clarithromycine et l'azithromycine. Les quinolones sont actives sur *Hemophilus influenzae*, mais n'ont qu'une activité médiocre sur *Streptococcus pneumoniae*, du moins les quinolones disponibles actuellement dans notre pays. On est donc réticent à les utiliser ici, parce qu'on redoute que l'infection bronchique à *Streptococcus pneumoniae* n'évolue vers une réelle pneumonie (69), et parce qu'on sait qu'une marge thérapeutique trop étroite expose au risque d'installation rapide d'une résistance.

ÉVOLUTION DES SENSIBILITÉS BACTÉRIENNES RESPONSABLES DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

Pendant quarante ans, *Streptococcus pneumoniae* a été considérée comme très facile à traiter. Comme les autres streptocoques, ces germes étaient extrêmement sensibles à la pénicilline. La concentration minimale inhibitrice pour 90% des souches était de 0,03 mg/l. Si l'on considère qu'au cours d'un traitement on obtient facilement une concentration tissulaire de 2 ou 4 mg/l, on apprécie à quel point la marge de sécurité était généreuse.

Depuis quelques années, des souches de *Streptococcus pneumoniae* peu sensibles à la pénicilline se répandent dans le monde entier. En Europe, elles sont d'abord apparues en Espagne. De là, elles ont envahi progressivement le continent. Dans certains pays du Sud, les souches résistantes à la pénicilline dépassent en fréquence les souches sensibles. Dans d'autres pays, comme le nôtre, les souches complètement résistantes sont encore relativement rares, mais on commence à rencontrer beaucoup de souches de sensibilité intermédiaire.

En 1998, une dizaine de laboratoires répartis en Belgique ont recensé ensemble la sensibilité des souches isolées à partir d'échantillons provenant d'infections (70). Près de 7% des souches avaient une concentration minimale inhibitrice de 2 mg/l ou plus, et méritaient donc le nom de souches résistantes. Un nombre équivalent avaient une concentration minimale inhibitrice entre 0,12 et 1 mg/l, ce qui mérite la qualification de sensibilité intermédiaire.

Il s'agit d'une résistance de type intrinsèque, et non de la sécrétion d'une β -lactamase, si bien que l'utilisation de clavulanate, qui est un inhibiteur de β -lactamases, ou l'utilisation de céphalosporines, qui résistent aux β -lactamases, n'améliorent en rien les résultats. Vis-à-vis des pneumocoques peu sensibles à la pénicilline, aucun antibiotique de la famille des β -lactamines n'est réellement mieux loti que la pénicilline. Car la sensibilité évolue parallèlement pour l'ensemble des β -lactamines. Que ce soit sur des souches sensibles ou peu sensibles, l'amoxicilline est à peine un peu plus active que la pénicilline, le céfuroxime est un peu moins actif (concentration minimale inhibitrice double), le céfclor est considérablement moins actif (concentration minimale inhibitrice multipliée par 32).

Les autres familles d'antibiotiques ne sont souvent que d'un maigre secours. Les

souches de *Streptococcus pneumoniae* qui circulent actuellement sont aussi de plus en plus souvent résistantes aux macrolides: dans notre pays, on atteint plus de 30% de résistance à l'érythromycine. Par rapport à cet antibiotique, la majorité des «néo-macrolides» qui sont à notre disposition depuis quelques années constituent un progrès sur le plan des qualités pharmacologiques, mais pas sur le plan de l'activité antibiotique.

En Belgique, la sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* à la clindamycine correspond le plus souvent à celle vis-à-vis des macrolides.

Pour les tétracyclines, le pourcentage de résistance est de 25% pour les pneumocoques sensibles à la pénicilline. Pour les souches peu sensibles à la pénicilline, la résistance est rencontrée dans 75% des cas.

Il reste le cotrimoxazole, pour lequel 90% des souches sont sensibles (71).

Face à ce problème de résistance, que peut-on faire? Dans la majorité des cas d'infections provoquées par *Streptococcus pneumoniae*, le médecin ne dispose pas d'une preuve bactériologique, et il ignore donc la sensibilité du germe qu'il doit traiter. Pour les infections relativement faciles à traiter, la meilleure solution reste d'utiliser une β -lactamine, mais en optimisant le traitement.

En médecine générale, il reste possible de soigner convenablement la plupart des infections pneumococciques ordinaires par l'amoxicilline, mais il est judicieux d'augmenter les doses. Deux heures après la prise orale de 1 g d'amoxicilline (chez l'enfant, 25 mg/kg), la concentration sérique atteint environ 16 mg/l, et elle dépasse encore 2 mg/l deux heures plus tard. Une dose de 1 g trois fois par jour est encore bien tolérée. Il n'est pas possible d'augmenter de la même manière le céfuroxime axetil. La dose de trois fois 500 mg (12,5 mg/kg pour un enfant) par jour est déjà médiocrement tolérée par le tube digestif (72).

En milieu hospitalier, il est plus facile d'obtenir des concentrations tissulaires efficaces, en utilisant des β -lactamines à dose élevée, par voie intraveineuse. On peut utiliser la pénicilline, l'amoxicilline, ou une céphalosporine de troisième génération. Il n'est donc pas étonnant de lire plusieurs publications qui ne constatent pas de difficultés particulières au traitement des pneumonies à *Streptococcus pneumoniae* en cas de souche de sensibilité réduite (73-76).

En ce qui concerne les otites, on a affirmé que la concentration en antibiotique dans l'exsudat de l'oreille moyenne doit excéder la concentration minimale inhibitrice du germe pendant au moins 40% du temps (77). Une dose orale de 1 g d'amoxicilline (chez l'enfant, 25 mg/kg) permet d'obtenir une concentration au-dessus de 6 mg/l dans cet exsudat (78).

L'expérience clinique du traitement des otites avec des doses classiques d'amoxicilline, d'amoxicilline-clavulanate, ou de céfuroxime-axétil est étonnante: les performances du traitement sont à peine moins bonnes pour les souches de pneumocoques peu sensibles ou même résistantes (79-82). Même en regroupant les études en méta-analyse, on n'observe pas de différence statistiquement significative. Par contre, pour le céfclor, les résultats sont nettement moins bons lorsque la souche de pneumocoque est peu sensible ou résistante.

Depuis plus de vingt ans, il circule un bon nombre de souches d'*Hemophilus influenzae* qui sont hautement résistantes à l'amoxicilline, parce qu'elles sécrètent une β -lactamase. Dans nos régions, le pourcentage de ces souches est d'environ 17% (83). C'est pour surmonter la difficulté créée par cette β -lactamase qu'on fait appel à l'association d'amoxicilline et clavulanate, ou aux céphalosporines. En ce qui concerne l'amoxicilline-clavulanate, le résultat est très satisfaisant. Pour les céphalosporines, la sen-

sibilité varie. Parmi les céphalosporines orales disponibles dans notre pays, c'est le céfuroxime qui est le plus actif (concentration minimale inhibitrice d'environ 0,5 mg/l, comme l'amoxicilline-clavulanate). Le céfclor est un peu moins actif (concentration minimale inhibitrice d'environ 2 mg/l). La céfatrizine est encore moins active (concentration minimale inhibitrice de 2 à 8 mg/l). La céphalexine et le céfadroxil sont franchement inactifs (concentration minimale inhibitrice au-dessus de 4 mg/l).

Depuis une quinzaine d'années, on signale aussi des souches d'*Hemophilus influenzae* de sensibilité intrinsèque réduite vis-à-vis de l'amoxicilline. Ces souches restent rares (83), sauf chez les patients atteints de bronchite chronique qui reçoivent des traitements fréquents par antibiotiques. On est moins préoccupé de la diminution de sensibilité d'*Hemophilus influenzae* que de celle de *Streptococcus pneumoniae*, parce qu'il est rare que les infections par cette espèce mettent la vie en danger.

L'activité de la plupart des macrolides sur *Hemophilus influenzae* est assez médiocre, sauf pour la clarithromycine et l'azithromycine (84-85).

Face aux tétracyclines, la résistance d'*Hemophilus influenzae* est très rare (environ 1%) (17).

Pour le cotrimoxazole, la résistance ne dépasse pas 5% (71).

Un large pourcentage des souches de *Moraxella catarrhalis* produisent une β -lactamase, et sont résistantes à la pénicilline et à l'amoxicilline. Ces souches sont sensibles à l'amoxicilline-clavulanate et aux céphalosporines orales. Il n'y a pratiquement pas de résistance vis-à-vis de ces antibiotiques, ni vis-à-vis des macrolides, des tétracyclines, ou du cotrimoxazole (71).

Pour *Streptococcus pyogenes*, la sensibilité vis-à-vis de toutes les β -lactamines reste remarquable. Par contre, la sensibilité vis-à-vis

des macrolides est moins assurée, avec environ 9% de résistance. La miocamycine, le dernier macrolide introduit en Belgique, permet de récupérer la majorité des souches résistantes aux autres antibiotiques de cette famille.

Mycoplasma pneumoniae et *Chlamydia pneumoniae* ne répondent pas aux β -lactamines, mais sont très sensibles aux macrolides et aux tétracyclines.

CONCLUSIONS

En matière de maladies infectieuses, l'époque est à la remise en question des habitudes thérapeutiques. Les méthodes statistiques de méta-analyse sont utilisées pour revoir les publications anciennes, pour les comparer entre elles, et pour en retirer l'information la plus pertinente possible.

Il est probable que les praticiens de médecine générale prescrivent trop souvent un antibiotique en cas d'infection des voies respiratoires. L'excès de prescription est indéniablement un facteur d'augmentation de la résistance bactérienne à certains antibiotiques.

Il est possible de mieux choisir les patients qui tireront réellement un bénéfice d'un traitement antibiotique en tirant les leçons de la physiopathologie.

Beaucoup d'infections virales des voies respiratoires supérieures comportent une participation des sinus de la face et des cavités des oreilles moyennes. L'art du praticien est de reconnaître à partir de quel moment cette participation se complique d'une surinfection bactérienne. La surinfection est plus tardive qu'on ne le pense intuitivement. Beaucoup de surinfections évoluent spontanément vers la guérison, et le risque d'une évolution traînante ou défavorable est inégal selon les espèces bactériennes. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A et *Streptococcus pneumoniae* sont les germes les plus dangereux.

Streptococcus pneumoniae sont les germes les plus dangereux.

Les bactéries pyogènes méritent d'être traitées par un antibiotique en cas d'exacerbation de la bronchite chronique. Il faut cependant rester conscient que le bénéfice du traitement n'est que modeste dans la majorité des cas. Il est malvenu de prescrire un antibiotique pour les cas légers, de même que pour les cas de bronchite aiguë sans contexte de bronchite chronique. Dans le domaine des exacerbations de la bronchite chronique, *Hemophilus influenzae* est le germe principal.

Lorsque le médecin a prescrit un antibiotique de façon judicieuse pour un cas de sinusite aiguë, d'otite moyenne aiguë, ou d'exacerbation de la bronchite chronique, et que l'évolution clinique le déçoit, il doit se souvenir que la plupart des échecs relèvent de l'histoire naturelle de la maladie, dans laquelle interviennent d'autres facteurs pathologiques que les bactéries pyogènes. Il est souvent vain de modifier l'antibiotique et de multiplier les prescriptions successives.

Nous n'avons pas parlé des pneumonies. En médecine générale, beaucoup de pneumonies sont des broncho-pneumonies, provoquées par des virus, ou par *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*. A de rares exceptions près, leur pronostic spontané est bon. Mais le médecin rencontre aussi des cas de pneumonies provoquées par *Streptococcus pneumoniae*. Ces infections sont redoutables. Contrairement aux infections étudiées ici, un traitement antibiotique est d'une importance capitale. C'est alors le moment de se souvenir que *Streptococcus pneumoniae* n'est plus guère sensible aux macrolides, et devient de moins en moins sensible aux β -lactamines. Si l'on veut traiter une infection sévère provoquée par cette espèce, il est recommandé de prescrire des doses plus élevées d'amoxicilline, ou d'hospitaliser pour utiliser des β -lactamines par voie intraveineuse.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. VAN BUCHEM F.L., PEETERS M.F., BEAUMONT J.F.M., KNOTTNERUS J.A. – Acute maxillary sinusitis in general practice: the relation between clinical picture and objective findings. *Eur J Gen Pract* 1: 155-160, 1995.
2. WILLIAMS J.W. JR., SIMEL D.L., ROBERTS L., SAMSA G.P. – Clinical evaluation for sinusitis-making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 117: 705-710, 1992.
3. GWALTNEY J., PHILLIPS C., MILLER R., PIKER D. – Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 330: 25-30, 1994.
4. KAISER L., LEW D., HIRSCHL B. et al. – Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 347: 1507-1510, 1996.
5. WALD E.R. – Purulent nasal discharge. *Pediatr Infect Dis J* 10: 329-333, 1991.
6. HAYS G.C., MOLLARD J.E. – Can nasal bacterial flora be predicted from clinical findings? *Pediatrics* 49: 596-599, 1972.
7. WALD E., GUERRA N., BYERS C. – Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 87: 129-133, 1991.
8. GOHD R. – The common cold. *N Engl J Med* 250: 687-691, 1954.
9. WALD E.R. – Management of sinusitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 7: 449-452, 1988.
10. POOLE M.D. – A focus on acute sinusitis in adults: changes in disease management. *Am J Med* 106 (5A): 38S-47S, 1999.
11. WALD E., CHIPONIS D., LEDESMA-MEDINA J. – Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 77: 795-800, 1986.
12. WALD E., GUERRA N., BYERS C. – Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 87: 129-133, 1991.
13. VAN BUCHEM F.L., KNOTTNERUS J.A., SCHRINEMAEKERS V.J.J., PEETERS M.F. – Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 349: 683-687, 1997.
14. AXELSSON A., CHIDEKEL N., GREBELIUS N., JENSEN C. – Treatment of acute maxillary sinusitis: a comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 70: 71-76, 1970.
15. GANANÇA M., TRABULSI L.R. – The therapeutic effects of cyclacillin and in vivo correlations in a placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1: 362-368, 1973.
16. LINDBAEK M., HJORTDAHL P., JOHNSEN U.L.H. – Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Br Med J* 313: 325-329, 1996.
17. STALMAN W., VAN ESSEN G.A., VAN DER GRAAF Y., DE MELKER R.A. – The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 47: 794-799, 1997.
18. SKELTON R., MAIXNER W., ISAACS D. – Sinusitis-induced subdural empyema. *Arch Dis Child* 67: 1478-1480, 1992.
19. JOHNSON D.L., MARKLE B.M., WIEDERMANN B.L., HANAHAN L. – Treatment of intracranial abscesses associated with sinusitis in children and adolescents. *J Pediatr* 113: 15-23, 1988.
20. LINDBAEK M., KAASTAD E., DOLVIK S. et al. – Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 36: 7-11, 1998.
21. DE FERRANTI S.D., IOANNIDIS J.P.A., LAU J., ANNINGER W.V., BARZA M. – Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *Br Med J* 317: 632-637, 1998.
22. BRODIE D.P., KNIGHT S., CUNNINGHAM K. – Comparative study of cefuroxime axetil and amoxicillin in the treatment of acute sinusitis in general practice. *J Int Med Res* 17: 547-551, 1989.
23. VON SYDOW C., SAVOLAINEN S., SODERQVIST A. – Treatment of acute maxillary sinusitis comparing cefpodoxime proxetil with amoxicillin. *Scand J Infect Dis* 27: 229-234, 1995.
24. WILLIAMS J.W., HOLLEMAN D.R., SAMSA G.P. et al. – Three days therapy for acute sinusitis. *JAMA* 273: 1015-1021, 1995.
25. PESSEY J.J., DUBREUIL C., GÉHANNO P., ARTAZ N.I.A., SCHEIMBERG A. – Efficacité et tolérance du céfixime en traitement de 4 jours ou de 10 jours versus 10 jours d'amoxicilline-acide clavulanique dans les sinusites aiguës de l'adulte. *Med Mal Infect* 26: 839-845, 1996.
26. PICHICHERO M.E. – Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 13: S27-S34, 1994.
27. FINITZO T., FRIEL-PATTI S., CHINN K., BROWN O. – Tympanometry and otoscopy prior to myringotomy: issues in otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 24: 101-110, 1992.
28. ABDELHAMID E., HIPKIND G., WOERNER D., HAYDEN F.G. – Middle ear abnormalities during natural colds in adults. *J Infect Dis* 168: 618-621, 1993.
29. RUUSKANEN O., HEIKKINEN T. – Viral-bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 13: 1047-1049, 1994.
30. HEIKKINEN T., THINT M., CHONMAITREE T. – Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 340: 260-264, 1999.
31. OKAMATO Y., KUDO K., ISHIKAWA K. et al. – Presence of respiratory syncytial virus genomic sequences in middle ear fluid and its relationship to expression of cytokines and cell adhesion molecules. *J Infect Dis* 168: 1277-1281, 1993.
32. MIYAMOTO N., BAKALETZ L.O. – Kinetics of the ascension of non-typeable Haemophilus influenzae from the nasopharynx to the middle ear coincident with adenovirus-induced compromise in the chinchilla. *Microb Pathog* 23: 119-126, 1997.
33. PICHICHERO M.E., PICHICHERO C.L. – Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 14: 178-183, 1995.
34. PICHICHERO M.E., PICHICHERO C.L. – Persistent acute otitis media: II. Antimicrobial treatment. *Pediatr Infect Dis J* 14: 183-188, 1995.
35. AROLA M., ZIEGLER T., RUUSKANEN O. – Respiratory virus infection as a cause of prolonged symptoms in acute otitis media. *J Pediatr* 116: 697-701, 1990.
36. CHONMAITREE T., OWEN M.J., PATEL J.A., et al. – Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 120: 856-862, 1992.
37. ROSENFELD R.M., VETREES J.E., CARR J. et al. – Clinical

- efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr* 124: 355-367, 1994.
38. CAYE-THOMASEN P., HERMANSSON A., TOS-M., PRELLNER K. – Changes in mucosal goblet cell density in acute otitis media caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Acta Otolaryngol (Stockh.)* 118: 211-215, 1998.
 39. CAYE-THOMASEN P., HERMANSSON A., TOS-M., PRELLNER K. – Bone modeling dynamics in acute otitis media. *Laryngoscope* 109: 723-729, 1999.
 40. RUDBERG R.D. – Acute otitis media: Comparative therapeutic results of sulfonamide and penicillin administered in various forms. *Acta Otolaryngol* 113 (Suppl): 1-79, 1954.
 41. GOLDSTEIN N.A., CASSELBRANT M.L., BUSTONE C.D. et al. – Intratemporal complications of acute otitis media in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 444-454, 1998.
 42. VAN BUCHEM F.L., PEETERS M.F., VAN 'T HOF M.A. – Acute otitis media: a new treatment strategy. *Br Med J* 290: 1033-1037, 1985.
 43. BURKE P., BAIN J., ROBINSON D., DUNLEAVY J. – Acute red ear in children: controlled trial of non-antibiotic treatment in general practice. *Br Med J* 303: 558-562, 1991.
 44. KALEIDA P.H., CASSELBRANDT M.L., ROCKETTE H.E., et al. – Amoxicillin on myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics* 87: 466-474, 1991.
 45. KLEIN J.O. – Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 12: 973-975, 1993.
 46. BERMAN S. – Otitis media in children. *N Engl J Med* 332: 1560-1565, 1995.
 47. PICHICHERO M.E., ARONOVITZ G.H., GOOCH W.M. et al. – Comparison of cefuroxime axetil, cefaclor, and amoxicillin-clavulanate potassium suspensions in acute otitis media in infants and children. *South Med J* 83: 1174-1177, 1990.
 48. ODIO C.M., KUSMIESZ H., SHELTON S., NELSON J.D. – Comparative treatment trial of augmentin versus cefaclor for acute otitis media with effusion. *Pediatrics* 75: 819-826, 1985.
 49. KOZYRSKYJ A.L., HILDES-RIPSTEIN G.E., LONGSTAFFE S.E.A. et al. – Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: A meta-analysis. *JAMA* 279: 1736-1742, 1998.
 50. PARADISE J.L. – Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *JAMA* 278: 1640-1642, 1997.
 51. BENT S., SAINT S., VITTINGHOFF E., GRADY D. – Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 107: 62-67, 1999.
 52. SMUCNY J.J., BECKER L.A., GLAZIER R.H., MCISAAC W. – Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis? A meta-analysis. *J Fam Pract* 47: 453-460, 1998.
 53. AGENCE DU MEDICAMENT – Prescription et consommation des antibiotiques en ambulatoire. *Rev Pneumol Clin* 55: 65-74, 1999.
 54. LAWTHORPE P.J., WALLER R.E., HENDERSON M. – Air pollution and exacerbations of bronchitis. *Thorax* 25: 525-539, 1970.
 55. GUMP D.W., PHILLIPS C.A., FORSYTH B.R. et al. – Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 113: 465-474, 1976.
 56. LAMY M.E., POUTHIER-SIMON F., DEBACKER-WILLIAM E. – Respiratory viral infections in hospital patients with chronic bronchitis. *Chest* 63: 336-341, 1973.
 57. SETHI S. – Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl A): 97-105, 1999.
 58. SOLER N., TORRENS A., EWIG S. et al. – Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1498-1505, 1998.
 59. MOLLER L.V., TIMENS W., VAN DER BIJ W. et al. – *Haemophilus influenzae* in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 950-956, 1998.
 60. VAN SCHILFGAARDE M., EUK P., REGELINK A. et al. – *Haemophilus influenzae* localized in epithelial cell layers is shielded from antibiotics and antibody-mediated bactericidal activity. *Microb Pathog* 26: 249-262, 1999.
 61. REICHEK N., LEWIN E.G., RHODEN D. et al. – Antibody responses to bacterial antigens during exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 101: 238-244, 1970.
 62. CLEMENTSEN P., KRISTENSEN K.S., NORN S. – Microorganisms and exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological mechanisms. *Allergy* 47: 195-202, 1992.
 63. ANTHONISEN N.R., MANFREDA J., WARREN C.P. et al. – Antibiotic therapy in exacerbations of chronic pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106: 196-204, 1987.
 64. SAINT S., BENT S., VITTINGHOFF E., GRADY D. – Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 273: 957-960, 1995.
 65. GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGUES C.E. et al. – Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in human. In LORIAN V. (ED) – Antibiotics in laboratory medicine. 900-903. Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.
 66. CHODOSH S., TUCK J., PIZZUTO D. – Comparative trials of doxycycline versus amoxicillin, cephalexin and enoxacin in bacterial infections in chronic bronchitis and asthma. *Scand J Infect Dis* 53: 22-26, 1988.
 67. MATTSON K., RINKONEN O.V., LAITINEN L., NIKANDER-HURME R. – Treatment of acute bronchitis and pneumonia with cefaclor. *Postgrad Med J* 55 (Suppl 4): 56-59, 1979.
 68. MAESEN F.P., DAVIES B.I., BROUWERS J., RUBINGH G. – Erythromycin and bromhexine in acute exacerbations of chronic bronchitis. A study of sputum penetration and clinical effectiveness. *Eur J Respir Dis* 63: 325-330, 1982.
 69. KORNER R.J., REEVES D.S., MACGOWAN A.P. – Dangers of oral fluoroquinolone treatment in community acquired upper respiratory tract infections. *Br Med J* 308: 191-192, 1994.
 70. VANHOOF R., CARPENTIER M., GLUPCZYNSKI Y. et al. – Surveillance of pneumococcal resistance in Belgium during winter 1996-1997. *Acta Clin Belg* 53: 275-281, 1998.
 71. STRUELENS M.J., NONHOFF C., LONTIE M. et al. – In vitro activity of commonly used oral antimicrobial agents against community isolates of respiratory pathogens. *Acta Clin Belg* 46: 283-289, 1991.
 72. EMMERSON A.M. – Cefuroxime axetil. *J Antimicrob Chemother* 22: 101-103, 1988.
 73. FRIEDLAND I.R. – Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 14: 885-890, 1995.
 74. CARRATALÁ J., MARRON A., FERNÁNDEZ-SEVILLA A. et

- al. – Treatment of penicillin-resistant pneumococcal bacteremia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 24: 148-152, 1997.
75. PALLARES R., LIÑARES J., VADILLO M. et al. – Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 333: 474-480, 1995.
76. GARCIA-LEONI M.E., CERENADO E., RODEÑO P. et al. – Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. *Clin Infect Dis* 14: 427-435, 1992.
77. CRAIG W.A., ANDES D. – Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 15: 944-948, 1996.
78. SEIKEL K., SHEITON S., MCCracken G.H. Jr. – Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 16: 710-711, 1997.
79. DAGAN R., ABRAMSON O., LEIBOVITZ E. et al. – Impaired bacteriologic response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 15: 980-985, 1996.
80. DAGAN R., PIGLANSKY L., YAGUPSKY P. et al. – Bacteriologic response in acute otitis media: comparison between azithromycin, cefaclor and amoxicillin abstr. K-103 *In Program and Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1997.
81. GEHANNON P., LENOIR G., BERCHE P. – In vivo correlates for *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 271-272, 1995.
82. HOBERMAN A., PARADISE J.L., BLOCK S. et al. – Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 15: 955-962, 1996.
83. DELMÉE M., CARPENTIER M., GLUPCZYNSKI Y. et al. – In vitro susceptibilities of 180 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* to ampicillin, amoxycillin/clavulanate, cefaclor, cefuroxime, cefotaxime, clarithromycin, and azithromycin. *Acta Clin Belg* 51: 237-243, 1996.
84. BRYSKIER A. – Newer macrolides and their potential target organisms. *Curr Opin Infect Dis* 5: 764-772, 1992.
85. BARRY A.L., FUCHS P.C. – In vitro activities of a streptogramin (RP95900), three macrolides, and an azalide against four respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 238-240, 1995.