

Antibiothérapie probabiliste aux Urgences

J.P. BRU

L'objectif du bon usage des antibiotiques est défini consensuellement comme l'optimisation du résultat clinique en minimisant les effets néfastes. Il est essentiel de considérer que les effets néfastes les plus graves sont les toxicités sévères, et les conséquences écologiques. Celles-ci sont de deux ordres : sélection de pathogènes (*Clostridium difficile* par exemple), et sélection de la résistance. Elles conduisent à des complications graves, des échecs cliniques, et des surinfections. La situation épidémiologique est telle qu'actuellement certains malades sont en impasse thérapeutique par infection due à des bactéries résistantes à tous les antibiotiques disponibles. L'usage adapté des antibiotiques est donc un paramètre crucial de la sécurité des malades. Il pourra seul ralentir le développement de la résistance bactérienne.

1. Les raisons de la résistance ? L'admirable adaptabilité du monde microbien

Le succès initial de l'antibiothérapie a fait croire à la fin des maladies infectieuses. Ce sentiment victorieux prédominait dans la communauté médicale dans les années 1960 et 70. Ces affirmations tonitruantes et arrogantes témoignent avant tout d'une méconnaissance méprisante des formidables capacités adaptatives du vivant et du monde micro-organique en particulier. La suite de l'histoire a montré que nous sommes loin d'avoir refermé le livre de la pathologie infectieuse. Et ce malgré les trésors d'ingéniosité qui ont présidé au développement

Correspondance : J.P. Bru, Chef du Service des Maladies Infectieuses, CH de la Région d'Annecy, 1 avenue de l'Hôpital Metz-Tessy, BP 90074, 74374 Pringy cedex. E-mail : jp.bru@ch-annecy.fr

de nouvelles molécules, quasi exclusivement destinées à apporter réponse à la problématique de la résistance bactérienne.

La résistance bactérienne est un mécanisme darwinien de sélection naturelle. Les microbes sont merveilleusement adaptables. Leur plasticité génétique est très remarquable et les mécanismes de cette adaptabilité sont extraordinairement efficaces. Les bactéries ont réussi à coloniser quasiment toutes les niches écologiques de la planète, y compris les plus inhospitalières. Elles sont capables de se développer sous toutes les conditions climatiques et environnementales de notre planète, y compris les plus extrêmes : très hautes ou basses températures, pressions extrêmes, absence de lumière solaire, ph extrêmes, absence de toute trace d'oxygène... (1).

Nous marchons sur une planète microbienne.

Trois raisons expliquent ce formidable succès des bactéries : leur plasticité génétique, leur vitesse de multiplication et leur nombre.

Les fondements de l'adaptation sont les modifications du génome. Les événements génétiques à l'origine des évolutions adaptatives sont de deux ordres : mutation (le génome se modifie lors des réplifications au cours de la multiplication bactérienne) ou acquisition de matériel génétique supplémentaire. Ces modifications génétiques peuvent conférer des propriétés nouvelles aux bactéries, dont des mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Le transfert de matériel génétique entre bactéries est un outil d'adaptation et d'évolution extraordinairement efficace, fréquent et peu spécifique. L'information contenue dans ce matériel transférable, appelé plasmide, peut conférer des propriétés qui protègent les bactéries des antibiotiques. La diversité des moyens protecteurs est remarquable : production d'enzymes qui détruisent les molécules antibiotiques – leur liste est longue – modification de structure de paroi, synthèse d'enzymes cibles de faible affinité, méthylation de l'orifice ribosomal etc.

Les bactéries pyogènes se multiplient environ toutes les 20 à 30 minutes, donnant à chaque réplication de leur matériel génétique des opportunités de mutation. Le nombre de bactéries vivant sur la planète terre est considérable, estimé à 5×10^{31} . Elles constituent 60 % de la biomasse (90 % si la cellulose est exclue du calcul) (2). Ce nombre rend compte de la quantité de matériel génétique disponible. Rappelons enfin que les antibiotiques n'ont pas été inventés par l'espèce humaine, mais par les champignons. Tous les antibiotiques dont nous disposons, en dehors des quinolones, sont initialement des molécules produites par des champignons, penicillium, cephalosporium, streptomyces ou autres nocardia. Ce qui signifie que les bactéries sont en contact avec les antibiotiques depuis l'origine de la vie unicellulaire. Elles ont disposé de 3,5 milliards d'années pour développer des solutions adaptatives leur permettant de survivre en leur présence. Leurs avantages sur nos antibiotiques sont donc incontestablement considérables. Leur expérience collective leur permet d'opposer une solution adaptative à chaque nouvelle proposition antibiotique élaborée par la cervelle

humaine. Ayons absolue confiance dans le monde micro-organique dans cette compétition entre l'esprit et les gènes. L'idée d'une guerre contre le monde microbien est absurde : aucune chance de vaincre. La seule stratégie envisageable est celle de la surprise. « In bacteria we trust » doit être l'obsédant slogan du prescripteur d'antibiotique.

2. Quels sont les liens entre antibiotique et résistance ?

La sélection. Le rôle exclusif attribuable à l'antibiotique dans le processus de résistance est de sélectionner au sein d'une population bactérienne les bactéries résistantes. L'antibiotique n'a aucun rôle dans l'événement génétique initial. Appliqué à une population bactérienne, il tue les bactéries sensibles, les bactéries protégées parce qu'elles possèdent un mécanisme de résistance pourront ainsi proliférer. Cette prolifération rendra disponible pour la dissémination une quantité considérable de bactéries résistantes ou de matériel génétique transférable codant pour un ou plusieurs mécanismes de résistance. La sélection au niveau individuel favorisera ainsi la dissémination de la résistance au sein d'une collectivité. Rappelons l'importance considérable des flores commensales, digestives en particulier, dans ce processus. Constitué de 10^{13} cellules eucaryotes, le corps humain héberge une flore digestive estimée à 10^{14} bactéries qui seront concernées par l'utilisation de l'antibiotique (3).

La quantité. Le lien causal le plus sûr et le mieux référencé entre antibiotique et résistance est un lien quantitatif. Le parallélisme est frappant entre les courbes d'incidence de la résistance d'une bactérie et la consommation de l'antibiotique concerné. Une corrélation linéaire existe entre prévalence de la résistance du pneumocoque à la pénicilline et quantité de pénicilline prescrite (4). L'augmentation de la résistance de pneumocoque aux macrolides suit temporellement une courbe parallèle à l'augmentation de leur consommation (5). Le risque d'infection par une entérobactérie résistante aux fluoroquinolones, aux céphalosporines ou aux carbapénems est relié à une exposition préalable à l'un de ces antibiotiques (6, 7). La réduction voire la suppression de l'exposition à une classe d'antibiotique conduit à une réduction de la résistance à cette classe, voire d'autres classes (8). Le paramètre principal sur lequel agir est donc la quantité d'antibiotique prescrite. Ceci revient à limiter les indications à leur stricte utilité, à réduire les durées de traitement, et à privilégier les antibiotiques à spectre étroit. Rappelons que les associations d'antibiotiques n'ont pas fait la preuve d'un bénéfice en termes de réduction d'échec, de diminution de mortalité, ou de prévention de la résistance (9, 10).

L'échec. La résistance bactérienne est un des facteurs d'échec de l'antibiothérapie. De nombreuses publications rapportent la survenue d'échecs thérapeutiques en cas d'infection due à une ou des bactéries résistantes à l'antibiotique utilisé. Parmi les facteurs de risque de mortalité des malades graves de réanimation, l'adéquation du traitement antibiotique est un des facteurs prépondérants.

3. Épidémiologie de la résistance : la gravité de la situation actuelle

La situation actuelle est grave. Nous ne disposons plus d'antibiotiques actifs sur un certain nombre de pathogènes. Les entérocoques ont acquis des résistances quasi insurmontables par les antibiotiques disponibles, et sont à l'origine de redoutables épidémies meurtrières aux USA, mais aussi en Europe dont en France. Des souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à l'amoxicilline et à la vancomycine ont émergé. Les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) représentent une part substantielle des staphylocoques en France, et l'épidémie dans le monde est en expansion. Les SARM ont également émergé récemment comme responsables d'infections communautaires. Si l'épidémie communautaire est actuellement principalement localisée en Amérique du nord, les risques d'extension sont réels.

Les nouvelles molécules produites par les firmes pharmaceutiques n'apportent pas de réponse satisfaisante. Soit du fait d'une toxicité limitante des produits (linezolide), soit parce que leur activité intrinsèque reste limitée vis-à-vis des souches résistantes (dalfopristine quinupristine), soit enfin par le fait de l'apparition rapide de résistance (daptomycine). La situation est encore plus tragique pour les bacilles à gram négatif multirésistants. Des épidémies hospitalières d'infections à *Acinetobacter* pan résistants ont été rapportées un peu partout dans le monde. La sommation de mécanismes de résistance (enzymatique, efflux, réduction de perméabilité) confère à certains *Pseudomonas aeruginosa* des capacités de résistance à la quasi totalité des antibiotiques disponibles, y compris les carbanems. Au delà de ces défis thérapeutiques bien connus, ces résistances s'étendent vers les entérobactéries, *E. coli*, *Klebsiella* et *Enterobacter* surtout. L'inquiétude est alimentée par le fait que ces bactéries multirésistantes sont maintenant responsables d'infections d'origine communautaire (enterobactéries sécrétrice de bêtalactamases à spectre élargi). Ces mauvaises nouvelles ne sont pas amorties par des solutions antibiotiques nouvelles. La tigécycline ne répond que partiellement au problème, et de très nombreuses résistances ont déjà été rapportées, y compris apparaissant sous traitement. La colistine apparaît souvent dans ces situations comme le seul recours. En face de cette situation, le pipe line antibiotique est à peu près sec. Aucune innovation anti-infectieuse n'est à espérer à court ou moyen terme. Les bonnes nouvelles viennent seulement du reflux des résistances lorsque la quantité d'antibiotique utilisée diminue.

4. Pratique de l'antibiothérapie

La pratique médicale en situation d'urgence ne présente, dans le champ de l'infectiologie, pas de particularité. Ni le raisonnement, ni les critères de décisions pour la prise en charge des phénomènes infectieux ne doivent différer des recommandations.

Les indications de l'antibiothérapie ne sont pas différentes et doivent être respectées. L'argument principal sur lequel repose cette proposition est qu'en dehors des indications habituellement admises en France, il n'y a pas de bénéfice démontré à attendre de l'antibiothérapie.

La recommandation de ne pas administrer d'antibiotiques dans une rhinopharyngite (même présentant une rhinorrhée puriforme) ne repose pas sur un ou des arguments collectifs d'épargne antibiotiques mais sur la démonstration de l'absence complète de bénéfice clinique pour le malade d'une antibiothérapie comparée au placebo. Il en est de même dans la bronchite aiguë, l'otite congestive simple.

Le choix de l'antibiotique ne doit pas non plus diverger des recommandations dont le mode de réflexion n'est jamais minimaliste ou frileux mais fait appel aux meilleures preuves cliniques. Ne pas recommander une fluoroquinolone à activité anti-pneumococcique en première intention dans le traitement des surinfections d'exacerbations de bronchites chroniques obstructives n'a pas pour objectif de les réserver, laissant sous-entendre une efficacité supérieure de leur part : les études comparatives n'ont montré aucune supériorité des fluoroquinolones par rapport au bêta lactamines ou aux macrolides dans les très nombreux essais cliniques de cette indication. Ces mêmes essais et d'autres ont par ailleurs fourni de nombreuses informations confirmant que l'Amoxicilline restait parfaitement efficace dans les infections dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Le lien entre résistance *in vitro* et échec n'est pas manichéen.

L'expérience acquise au travers des essais cliniques doit représenter la base solide sur laquelle s'appuyer pour décider : soyez « evidence based ».

4.1. Sinusite

Parmi les sinusites, si l'intérêt d'une antibiothérapie dans les sinusites ethmoïdales, frontales, sphénoïdales, n'est pas discutée, le bénéfice de l'antibiothérapie dans les sinusites maxillaires aiguës n'est pas évident et fait l'objet de discussions, tentatives d'évaluation et controverses.

La connaissance reste très limitée concernant les sinusites aiguës maxillaires communautaires : l'incidence réelle des sinusites après angine ou rhinopharyngite, l'histoire naturelle de la maladie, l'incidence des complications suppuratives, la fréquence ou même l'existence du passage à la chronicité, le bénéfice s'il en existe un de l'antibiothérapie ne sont pas connus.

Certains faits peuvent être considérés comme établis :

- les cavités sinusiennes sont normalement stériles,
- les sinusites aiguës bactériennes communautaires sont des infections bactériennes de cause connue, et le traitement antibiotique de 5 à 10 jours est associé à un taux de guérison de 90 % environ dans les sinusites maxillaires.

D'autres données sont moins solides : validité des critères diagnostiques cliniques, connaissance de l'histoire naturelle de la maladie, rôle de l'antibiothérapie dans la guérison (11).

Ceci conduit à :

- proposer des critères dont l'association permet d'identifier au mieux une sinusite purulente (12),
- recommander une antibiothérapie si le diagnostic de sinusite maxillaire aiguë purulente est suffisamment probable et après échec du traitement symptomatique.

Les choix des molécules tiennent compte de la localisation et de l'épidémiologie.

4.2. Otite moyenne aiguë purulente

La discussion d'une antibiothérapie n'a de place que dans le cadre de l'otite moyenne purulente définie par la présence d'un épanchement purulent ou muco-purulent de la caisse du tympan associé à des signes ou symptômes locaux et généraux d'infection aiguë.

Le rationnel de comportement thérapeutique en terme d'indication repose sur les éléments de connaissance suivants (13) :

- 80 % des patients non traités sont guéris entre le 7^e et le 14^e jour contre 95 % des patients traités.
- L'utilisation précoce d'une antibiothérapie n'apporte qu'un bénéfice très modeste : pour éviter à un enfant la persistance de douleurs 2 à 7 jours après le début, il faut en traiter 17 (14).
- Les patients qui bénéficient le plus de l'antibiothérapie semblent être ceux qui ont des signes cliniques les plus francs (fièvre élevée, douleur importante, otorrhée).
- L'antibiothérapie des otites moyennes aiguës purulentes réduit la fréquence des complications graves (mastoidites, infections neuro-méningées).
- L'âge est un facteur pronostic important : le pourcentage de guérison est d'autant plus élevée que l'enfant est plus âgé. Le risque de complication est le plus important avant l'âge de 2 ans.

Ces éléments conduisent à la proposition d'un comportement pondéré par ces arguments.

Le choix des molécules est adapté aux bactéries responsables et à l'épidémiologie de la résistance, sachant que la résistance est un facteur démontré augmentant le risque d'échec clinico-microbiologique dans cette situation (15).

4.3. Rhinopharyngite

L'ensemble des études randomisées ont montré l'absence de bénéfice d'une antibiothérapie comparée au placebo quelle que soit la symptomatologie. En

particulier une rhinorrhée puriforme (écoulement jaune) n'est pas due à une surinfection bactérienne mais à un mode de réponse normale au processus infectieux viral : même sur ce symptôme spécifique l'antibiothérapie ne fait pas mieux que le placebo. L'évolution de la rhinopharyngite n'est pas modifiée par l'antibiothérapie qui ne réduit pas le risque des rares complications. Il n'y a donc pas d'indication d'antibiothérapie dans les rhinopharyngites.

4.4. Angines érythémateuses ou érythémato-pultacées

La seule situation où l'antibiothérapie a un intérêt est celle de l'angine à Streptocoque du groupe A (SGA) rencontré dans 25 % des angines érythémateuses ou érythémato-pultacées. Le libellé d'AMM des antibiotiques dans cette indication est précis et contraignant : angine à Streptocoque A documentée. La documentation, indispensable à la prescription de l'antibiotique peut être acquise par test diagnostique rapide ou par diagnostic microbiologique classique au laboratoire.

Aucun signe clinique, aucune association de signes cliniques, aucun score n'a pu faire preuve d'une prédictivité suffisante d'infection à SGA pour être un outil pertinent de décision. Les choix sont alors relativement larges sachant que les traitements courts sont validés et que les macrolides responsables d'un plus grand nombre d'échecs ne sont recommandés qu'en 2^e intention.

4.5. Infection bronchique

La bronchite aiguë est une infection virale. Aucun bénéfice à l'antibiothérapie n'a été montré.

4.5.1. Exacerbation aiguë de Bronchite Chronique (EABC)

Le diagnostic de bronchite chronique est une définition spécifique : expectoration quotidienne pendant au moins trois mois consécutifs au cours d'au moins deux années consécutives. Sont également spécifiquement identifiés les caractéristiques d'obstruction (dyspnée d'effort et/ou VEMS entre 35 % et 80 %, absence d'hypoxémie de repos), et d'insuffisance respiratoire (dyspnée de repos et/ou VEMS < 35 %, hypoxémie de repos – PaO₂ < 60 mm Hg).

L'exacerbation est définie par la variation de 3 critères (Anthonisen) : dyspnée (apparition ou majoration), volume de l'expectoration (augmentation), purulence (apparition ou majoration). La cause des exacerbations n'est pas claire. L'infection bactérienne comme unique étiologie est loin d'être démontrée (16).

Dans la situation d'EABC répondant aux critères ci-dessus, le bénéfice d'une antibiothérapie dépend d'une part de la présence et de l'importance des phénomènes obstructifs bronchiques et de l'insuffisance respiratoire préexistante, c'est-à-dire du statut de base du malade qui doit donc être reconnu, et d'autre part de la responsabilité infectieuse dans le processus d'exacerbation.

Les essais cliniques qui ont évalué l'antibiothérapie versus placebo ont montré que (17) :

- chez les patients bronchopathes chroniques non obstructifs, le bénéfice d'une antibiothérapie n'est pas démontré,
- les patients obstructifs qui bénéficiaient le plus d'une antibiothérapie sont les plus sévères,
- le meilleur critère de l'intervention d'un paramètre infectieux de l'exacerbation est la purulence de l'expectoration.

Aucune étude comparant des antibiotiques entre eux n'a montré de supériorité de l'un d'entre eux. La gradation des choix entre antibiotiques repose donc sur des arguments théoriques de sévérité, et des arguments microbiologiques issus de données *in vitro*. Ils manquent de solidité clinique (17).

Ces données validées conduisent à définir des indications d'antibiothérapie et des choix de molécules reposant sur le bénéfice attendu en fonction de l'état bronchique et respiratoire basal, et de la purulence de l'expectoration.

4.6. Infection de plaie

L'indication de l'antibiothérapie est contingente à 3 paramètres :

- L'inoculum bactérien estimé, en particulier résiduel après prise en charge locale. Cet inoculum est apprécié sur l'importance et la profondeur de la plaie et la qualité de l'intervention de nettoyage/parage.
- L'existence d'une infection tissulaire clinique patente associée. La gravité (jugée sur des critères locaux – crépitation – et généraux) décidera de l'urgence du traitement.
- Le risque d'une infection osseuse ou ostéo-articulaire associée, qui fait entrer le malade dans un autre cadre.

Il est clair que les plaies propres ou ayant bénéficié d'un parage satisfaisant n'ont aucun bénéfice à l'antibiothérapie quelle que soit leur origine.

La cause de la plaie modifie l'étiologie microbienne et les choix de traitement différeront, en particulier entre plaie traumatique et morsure. Ce dernier cas pose sur le plan infectiologique un double question : celle du risque bactérien et celle du risque rabique. Rappelons que :

- Cette infection déclarée est constamment mortelle.
- La rage n'a pas disparu de la terre. Les chiroptères restent un réservoir diffus (et Européen). 40 000 humains meurent de rage chaque année dans le monde. Les stratégies vaccinales animales et humaines ont permis une maîtrise actuelle de l'épidémie mammifère en Europe et ne doivent pas être modifiées. La gestion du risque individuel relève d'une prise en charge rigoureuse et codifiée.

Rappelons enfin l'indispensable et permanente prise en compte du risque tétanique.

4.7. La fièvre isolée

Sa gestion passe par l'évaluation de la gravité et un chemin diagnostique. En l'absence de diagnostic infectieux spécifié, il n'y a d'indication d'antibiothérapie que si la situation clinique présente des critères objectifs de gravité : gravité de terrain (neutropénique par exemple), ou gravité systémique. L'évaluation de la gravité doit se fonder sur des critères objectifs : définition des états septiques et critères de gravité des situations septiques. La gestion anti-infectieuse s'articule autour de ces paramètres.

5. Conclusion

Dans la gestion d'une infection, la réflexion du médecin, urgentiste ou pas, doit prioritairement se concentrer sur l'indication du traitement anti-infectieux. La situation clinique en pathologie infectieuse est constituée de l'association du diagnostic et d'autres éléments de nature épidémiologique, gravité, terrain sous-jacent. L'analyse correcte et complète de cette situation, prenant en compte toutes ses composantes, est indispensable et incontournable pour décider de l'indication d'un traitement anti-infectieux, qui repose sur une balance bénéfice/risque. Cette étape de réflexion sur l'indication de l'antibiothérapie, c'est-à-dire de son utilité, est la plus importante en antibiothérapie. Le choix de l'antibiotique est seulement contingent et aisé.

Références bibliographiques

1. Fisk MR, Giovannoni SJ, Thorseth IH. Alteration of oceanic volcanic glass: textural evidence of microbial activity. *Science* 1998 ; 281 : 978-80.
2. Schaechter M, Kolter R, Buckley M. *Microbiology in the 21st century: where are we and where are we going?* Washington, DC: American Society for Microbiology, 2004. Available at: <http://www.asm.org/Academy/index.asp?bidp29245>.
3. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996 ; 4 : 430-5.
4. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study *Lancet* 2005 ; 365 : 579-87.
5. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother* Nov 2000 ; 46 : 767-73.
6. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1462-8.
7. G. Ray T, Baxter R and DeLorenze GN. Hospital-Level Rates of Fluoroquinolone Use and the Risk of Hospital-Acquired Infection with Ciprofloxacin-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 441-9.

8. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D et al. Fluoroquinolone Use and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolation Rates in Hospitalized Patients: A Quasi Experimental Study. Clin Infect Dis 2006 ; 42 : 778-84.
9. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2004 ; 4 : 519-27.
10. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus Beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004 ; 328 : 668-82.
11. Gwaltney JM, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute Community-Acquired Bacterial Sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. Clin Inf Dis 2004 ; 38 : 227-33.
12. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : sinusite aiguë. Recommandations et argumentaire. AFSSaPS juillet 2001.
13. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : otite moyenne aiguë. Recommandations et argumentaire. AFSSaPS juillet 2001.
14. Del Mar C, Glasziou P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. BMJ 1997 ; 314 : 1526-9.
15. Gehanno P. Antimicrob. Agents Chemoter 39 : 271-2.
16. Chodosh S, Schreurs A, Siami G et al. Efficacy of oral Ciprofloxacin vs Clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. Clin Inf Dis 1998 ; 27 : 730-8.
17. Gaillat J, Dabernat H. Réévaluation du consensus de Lille pour le traitement des exacerbations de bronchite chronique. Méd Mal Inf 2001 ; 31 : 211-28.