Le Congrès
Médecins. Conférence d'essentiel
© 2014 Sfar. Tous droits réservés.

Les pneumonies communautaires

Arnaud Friggeri

Service d'anesthésie réanimation, Groupe hospitalier sud, Hospices civils de Lyon, Hôpital sud, chemin du grand Revoyet 69495 Pierre-Bénite.

Auteur correspondant : Dr Arnaud friggeri (arnaud.friggeri@chu-lyon.fr)

Points essentiels

- La pneumonie communautaire affecte plutôt les hommes âgés.
- La mortalité tant précoce que tardive est élevée
- Le pneumocoque est l'agent infectieux le plus fréquemment retrouvé ; en dehors d'une résistance vraie, le traitement de référence est l'amoxicilline.
- Dans un tiers des cas, on ne retrouve pas l'agent infectieux responsable de la pneumonie.
- En réanimation, une biantibiothérapie probabiliste est associée à un meilleur pronostic, en particulier l'association d'une céphalosporine de troisième génération et d'un macrolide ou éventuellement d'une fluoroquinolone.
- Les scores proposés par les sociétés savantes ont une bonne capacité à classer les patients les moins graves.
- Le respect des recommandations améliore le devenir des patients.
- La ventilation non invasive, en dehors du patient BPCO, n'est pas recommandée chez le patient hypoxémique non immunodéprimé.
- L'efficacité du traitement doit être évaluée dès la 48e heure.

1. Introduction

L'atteinte respiratoire est la plus fréquente des causes de sepsis sévère, elle est généralement associée avec la mortalité la plus élevée [1], de 23 % à 50 % pour les formes les plus graves [2,3]. En Europe, si une majorité de patients est prise en charge à domicile, environ 1 million de personnes par an sont hospitalisées pour pneumonie. Leur prise en charge est associée à des coûts de santé importants, que l'on estime à plus de 10 milliards d'euros par an, dont 5,7 milliards pour les patients hospitalisés.

2. Épidémiologie

En Europe, pneumonie et grippe sont les principales causes de décès d'origine infectieuse, soit 2,7 % des décès. L'incidence des pneumonies communautaires augmente avec l'âge et la majorité des décès survient après 65 ans. L'incidence est plus importante chez les hommes [4,5]. Ces observations au sein de l'Union européenne sont à relativiser : il existe une grande variabilité de mortalité selon les pays et à l'intérieur des états européens, y compris les plus industrialisés.

Aux États Unis, le nombre de patients hospitalisés pour un diagnostic de pneumonie a diminué de 27 % entre 2003 et 2009, avec une baisse du risque relatif de mortalité de 28 %. Mais le taux d'hospitalisation pour sepsis associé à une pneumonie a augmenté de plus de 170 % alors que la mortalité d'environ 22 % n'a quasiment pas diminué [6]. Si environ 10 % des patients hospitalisés pour une pneumonie communautaire sont pris en charge en réanimation [7], les infections pulmonaires représentent environ la moitié des patients des cohortes étudiées dans le cadre du sepsis sévère ou du choc septique.

La mortalité des patients en réanimation reste élevée de 20 % à 50 %. Toutefois, la mortalité rapportée dans les études se limite au séjour de réanimation ou aux premières semaines de prise en charge. La mortalité à long terme est de fait très élevée, en particulier pour les patients les plus âgés. Dans une étude cas-contrôle réunissant plus de 950 000 patients âgés de plus de 65 ans, on retrouvait une mortalité hospitalière de 11 % contre 5,5 % pour les patients contrôles. D'autre part la mortalité à un an était de 41 % contre 29 % pour les patients contrôles [8]. Si l'on tient compte de la gravité du patient au moment de la prise en charge, on retrouve une différence de mortalité à long terme des patients les plus sévères. Dans une étude où plus de 3000 patients ont été suivis près de 4 ans, la mortalité brute à 30 jours était de 12 %, à un an de 28 % et de 53 % à la fin du suivi. Dans ce travail, deux tiers des patients étaient âgés de plus de 65 ans, avec un taux de mortalité de 67 %. Le fait remarquable retrouvé dans ce travail était que la mortalité à 30 jours, à un an et à la censure finale était significativement associée à la gravité à l'entrée. A un an, les mortalités des classes I et II, III, IV ou V du score PSI (Cf. « Critères d'admission en réanimation ») étaient respectivement de 7 %, 14 %, 28 % et 57 % ($p<0,01$). A la fin de l'étude elles étaient de 15 %, 36 %, 62 % et 82 % ($p<0,01$) [9]. Dans ce même travail, 72 % des patients étaient ré-hospitalisés durant le suivi, dont 16 % pour une pneumonie. Ces observations avaient déjà été rapportées dans un travail sur 1400 patients ayant survécu au moins 90 jours après leur hospitalisation : la survie était constamment et significativement grevée par rapport à une cohorte témoin appariée par l'âge [10]

3. Diagnostic

La pneumonie est une infection du parenchyme pulmonaire. Le diagnostic se base sur des données cliniques radiologiques et biologiques. Ces critères peuvent néanmoins être mis en défaut et le diagnostic peut s'avérer difficile ou retardé.

Clinique

La pneumonie communautaire est un syndrome septique associé à des signes respiratoires : fièvre, tachycardie, toux, dyspnée, polypnée, expectoration, douleur thoracique, matité localisée, crépitants, souffle tubaire, impression de gravité générale. L'ensemble de tous ces signes est rarement présent, l'âge des patients modifiant la prévalence de certains d'entre eux. Les patients les plus âgés présentent notamment des signes généraux d'infection, fièvre et frissons, moins fréquemment que les patients plus jeunes. La symptomatologie associe plus souvent confusion, tachypnée, dyspnée ou décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente. L'association d'une fréquence respiratoire inférieure à 30 c/min, d'un rythme cardiaque inférieur à 100 b/min et d'une température inférieure à 37,9 °C a une bonne valeur prédictive négative de pneumonie.

Radio de thorax

La radio de thorax reste l'examen le plus simple et le plus fréquemment utilisé pour diagnostiquer et évaluer l'étendue d'une pneumonie. Son interprétation rigoureuse reste un examen clé. L'étendue de l'atteinte et son évolution sont d'ailleurs des critères d'évaluation de certains scores. Les signes radiologiques peuvent être très variés, généralement des opacités alvéolaires (signes d'un comblement) plus ou moins étendues et/ou systématisées. L'état du poumon sous-jacent préexistant peut gêner l'interprétation. L'absence de signes radiologiques est trompeuse, les lésions basses et postérieures peuvent être occultées. Dans un travail sur une cohorte de plus de 2700 patients hospitalisés pour pneumonie, un tiers avaient une radiologie considérée comme normale ; pourtant leur gravité et leur devenir n'étaient pas différents de ceux ayant une radiologie considérée comme celle d'une pneumonie. La différence la plus notable était un âge plus élevé dans le groupe ayant une radio normale [11]. Il ne faut néanmoins pas prêter à la radio des capacités de discrimination qu'elle n'a pas, en particulier pour la différenciation entre des infections dites « typiques » qui feraient apparaître des condensations lobaires et des infections virales et « atypiques » habituellement associées à des lésions interstitielles. Il n'en est rien.

Échographie

Les appareils d'échographie sont largement disponibles en réanimation et aux urgences. Bien que structurellement non échogène lorsqu'il est sain, le poumon pathologique peut être reconnu au cours d'un examen systématique, par un opérateur entrainé. L'un des intérêts de

l'échographie est de visualiser en trois dimensions cet organe intrathoracique dont les zones postéro-inférieures sont mal explorées par la radiographie. De plus, c'est un examen dynamique qui permet une localisation et une description précises. L'échographie permet également de détecter des épanchements pleuraux et d'évaluer leur volume. Elle peut aussi rattraper des diagnostics non faits par la radio [12]. Néanmoins, des lésions profondes peuvent passer inaperçues et l'éloignement de la plèvre augmente le risque d'échec de la détection. La performance globale serait une sensibilité et une spécificité de plus de 90 %. La limite principale de l'utilisation de l'échographie tient au degré d'expertise des investigateurs pour un examen que l'on sait opérateur dépendant. L'avantage principal est la diminution de la consommation d'examens radiologiques et une répétabilité aisée dans la journée.

Diagnostic microbiologique

Hémocultures

C'est un examen faiblement sensible, 10 à 30 % en réanimation, qui diminue en cas de traitement préalable. La spécificité en est excellente, cet examen est à réserver aux patients les plus graves.

Épanchement pleural

Lorsqu'il est facilement disponible, il doit être systématiquement prélevé pour analyse biochimique, cytologique et bactériologique.

Prélèvements des voies aériennes

L'expectoration ou examen cytobactériologique des crachats (ECBC) est au mieux réalisé avec l'aide d'un kinésithérapeute. Le recueil doit être envoyé au laboratoire dans les deux heures. Des critères de qualité ont été établis pour permettre l'interprétation bactériologique. La présence de moins de 10 ou éventuellement de moins de 25 cellules épithéliales, de plus de 25 leucocytes par champ et d'une flore monomorphe assure que le prélèvement est exploitable avec une bonne valeur prédictive positive. Le seuil de significativité est de 10^7 UFC/ml. L'aspiration endotrachéale se rapproche de l'ECBC, le seuil de significativité retenu est de 10^5 UFC/ml, il a l'avantage de pouvoir être réalisé facilement et rapidement chez un patient récemment intubé. Les autres techniques plus invasives comme le lavage bronchoalvéolaire (LBA), le prélèvement distal protégé (PDP) et le brossage distal protégé (BDP) peuvent être utiles dans les pneumonies communautaires. Les seuils de significativité retenus sont 10^4 UFC/ml pour le LBA et 10^3 UFC/ml pour BDP et PDP.

Antigènes urinaires pneumocoque

L'étiologie pneumococcique, représente 20 à 30 % des pneumonies communautaires, prouver sa présence revient à attendre 70 à 80 % de réponses négatives qui seront non informatives pour la prise en charge du patient. La sensibilité du test est comprise entre 77 % et 89 % pour les pneumonies avec une bactériémie associée et pour les pneumonies non bactériémiques elle

est comprise entre 44 % et 64 %. La durée de positivité est prolongée de 6 semaines à trois mois après l'apparition des symptômes. Ainsi une infection pneumococcique antérieure peut positiver faussement l'examen pour une période prolongée. L'intérêt principal de l'antigénurie serait la désescalade thérapeutique des patients vers l'amoxicilline pour une épargne des céphalosporines de troisième génération. Les études prospectives randomisées évaluant un protocole antibiotique basé sur l'antigénurie pneumocoque ne semblent pas en faveur de son utilisation [13]. Sur une étude rétrospective hollandaise de 7 ans, il fallait réaliser 7 tests pour gagner un jour de traitement [14]. En réanimation, sur une étude rétrospective de 140 patients, dont 108 pneumonies communautaires, 23 antigénuries étaient positives pour 32 étiologies pneumococciques et 11 positives pour 76 étiologies non pneumococciques, avec au final, une sensibilité de 72 % et une spécificité de 90 %. Il reste à noter que sur les 11 patients faussement positifs, certains germes retrouvés étaient résistants à l'amoxicilline [15].

Antigénurie légionelle

L'utilisation de l'antigénurie légionnelle est associée à une spécificité excellente, supérieure à 99 %. Il faut néanmoins rappeler que l'antigénurie ne permet le diagnostic que du sérotype 1, le plus fréquemment retrouvé. Les antigènes urinaires sont détectables précocement, dans les premiers jours suivant l'apparition de la symptomatologie. L'excrétion peut être prolongée, de 2 mois à près d'un an. La négativité du test ne permet pas d'affirmer l'absence de légionnelle. Une PCR doit être réalisée sur les prélèvements respiratoires en cas de forte suspicion clinique d'infection et d'antigénurie négative. Elle permet une identification rapide en particulier des sérogroupes non 1.

3. Étiologies

Malgré le progrès des techniques d'identification, culture, sérologies, antigènes urinaires et technique d'amplification ADN, on ne retrouve pas d'étiologie infectieuse chez un tiers des patients suspectés d'avoir une pneumonie communautaire [16-18].

Les étiologies microbiennes des pneumonies communautaires sont sensiblement identiques entre les différents pays européens avec *S. pneumoniae* (pneumocoque) comme principal agent causal, dans environ un tiers des cas (**Tableau 1**). On retrouve ensuite en réanimation : *L. pneumophila, S. aureus,* les entérobactéries*, H. influenzae* et enfin *P. aeruginosa.* Ce dernier est retrouvé dans des contextes particuliers d'immunodépression acquise ou médicamenteuse, de pathologies respiratoires, de dénutrition ou d'exposition récente aux antibiotiques, en particulier à large spectre. En dehors de *S. pneumoniae*, la fréquence des autres agents causals est différente selon que le patient est pris en charge en ambulatoire, hospitalisé en service classique ou en réanimation [5].

Pathogène retrouvé en %	Ambulatoire	Hospitalisation	Réanimation
S. pneumoniae	38	27	28
M. pneumoniae	8	5	2
H. influenzae	13	6	7
C. pneumoniae	21	11	4
S. aureus	1.5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
Pseudomonas aeruginosa	1	3	4
Legionella spp.	0	5	12
C. burnetii	1	4	7
Virus respiratoires	17	12	3

Tableau 1. Répartition en Europe des étiologies microbiennes des pneumonies en fonction du type de prise en charge (46 études de 1990 à 2008) [5]

En France, le pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline représente 50 % des souches isolées [19], cette forte prévalence de résistance serait liée à la consommation des antibiotiques. Pourtant, le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et de souches résistantes aux macrolides ne fait que de diminuer depuis 2001 atteignant respectivement 23 % et 29 % [19]. Sur les souches isolées en 2011 lors d'infections invasives bactériémiques, on retrouve pour l'amoxicilline 11,4 % de souches de sensibilité intermédiaire et seulement 0,6 % de souches résistantes. Pour le céfotaxime, les résultats étaient respectivement de 5,8 % et 0,2 %. [20]. Il n'existe pas de preuves de l'association entre sensibilité diminuée à la pénicilline et échec thérapeutique [17]. En réanimation on peut trouver une diminution de sensibilité à la pénicilline pour près de 40 % des *S. Pneumoniae,* sans qu'il y ait d'association significative avec la mortalité [21].
Si quelques éléments d'orientation diagnostique peuvent aider à cibler un agent infectieux, « Aucun signe clinique, radiologique ou biologique, n'a de valeur discriminante suffisante pour identifier le micro-organisme en cause » [22]. Néanmoins, quelques éléments peuvent orienter l'étiologie bactérienne en cause (**Tableau 2**). Les facteurs de risques de rencontrer un germe multirésistant associent : une hospitalisation dans les 90 jours précédents, la vie en institution ou un séjour en soin de suite. Ces mêmes facteurs sont associés avec la mortalité hospitalière [23].

Éléments en faveur du pneumocoque
- Agent étiologique le plus fréquent chez le sujet ≥40 ans et/ou avec co-morbidité(s) associée(s)
- Début brutal
- Fièvre élevée dès le premier jour
- Malaise général
- Point douloureux thoracique
- Opacité alvéolaire systématisée
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles

Éléments en faveur des bactéries « atypiques »
- Contexte épidémique (notamment pour *Mycoplasma pneumoniae*)
- Début progressif en 2 à 3 jours

Éléments en faveur d'une légionellose
Contexte épidémique ou « situation à risque » (voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol contaminée…) Comorbidité(s) fréquente(s) Tableau clinique évocateur (1/3 des cas) avec pneumonie d'allure sévère, début progressif, sans signe ORL, pouls dissocié, atteinte souvent bilatérale Présence de signes extra-thoraciques : digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), neurologiques (troubles de la conscience, céphalées, myalgies) ; Échec des β-lactamines actives sur le pneumocoque.

Tableau 2. Éléments cliniques d'orientation de l'étiologie bactérienne au cours des pneumonies communautaires. D'après (22)

Les anaérobies

Si les pneumopathies d'inhalation sont considérées comme systématiquement associées à la présence de germes anaérobies, leur rôle ne se cantonne peut-être pas à ce cadre. En utilisant des techniques d'identification moléculaire basées sur l'ARN ribosomal 16S, en plus des germes habituellement retrouvés, plus de 15 % d'anaérobies et de streptocoques oraux ont été identifiés [24].

Le problème viral

Les coinfections bactério-virales surviennent dans 4 à 17 % des cas de pneumonies communautaires en réanimation. Il faut néanmoins relativiser ces résultats compte tenu de la disponibilité et de la qualité des prélèvements plus aisément disponibles chez les patients intubés. Dans une étude chilienne de 2013 portant sur 356 patients, on retrouvait une étiologie seulement bactérienne dans 26 % des cas, seulement virale dans 22 % des cas et 17 % de co-infection. De façon intéressante, il n'existait pas de différence significative de répartition des étiologies selon la gravité à la prise en charge [16]. Une étude prospective finlandaise récente s'est intéressée spécifiquement aux patients de réanimation. Sur une petite cohorte de 49 patients atteints d'une pneumonie communautaire, ventilés, en sepsis sévère, on retrouvait 41 % d'infection purement bactérienne, 10 % d'atteintes probablement purement virales et 39 % d'atteinte mixte [25]. Les étiologies virales les plus fréquentes étaient le rhinovirus et l'adénovirus. Dans cette étude il existait une saisonnalité des étiologies, les infections à rhinovirus étant plus étalées dans l'année.

4. Critères d'admission en réanimation

L'évaluation de la sévérité d'un état septique est une étape primordiale pour l'orientation des patients. Environ 50 % des patients en réanimation sont issus d'un service hospitalier. L'admission secondaire en réanimation est associée à une morbi-mortalité élevée. D'autre part, les ressources disponibles pour les patients critiques peuvent être limitées et la répartition des malades doit tenir compte de l'optimisation des lits disponibles.

Plusieurs sociétés savantes ont proposé des scores d'évaluation de la gravité de patients atteints par une pneumonie communautaire **(Tableau 3)**. Le score le plus simple est le score britannique CRB65 : il est idéal pour la prise en charge en ville [27]. Ce score a été complété par le dosage de l'urée pour devenir le score CURB65. Le *pneumonia severity index* (PSI) est un score plus complexe associant 20 items : démographiques, comorbidités, cliniques, biologiques, radiologiques [28]. Les scores I et II peuvent être pris en charge en ambulatoire, les scores supérieurs doivent être hospitalisés. Ce score reste tout de même difficile à utiliser.
Si l'on s'intéresse uniquement aux patients les plus graves et que l'on compare la capacité de différents scores à prédire le besoin d'une prise en charge en réanimation, on s'aperçoit que de nombreux patients à risque sont pris en charge en dehors d'un service de réanimation, notamment les patients les plus âgés chez qui les signes cliniques peuvent être atténués. Dans une étude prospective de plus de 457 patients classés PSI V, les 20 % admis en réanimation étaient plus jeunes avec moins de comorbidités, mais avec une mortalité plus importante (37 % vs 20 %) [29].
Il semble que le score américain de l'American Thoracic Society (ATS) (**Tableau 3**) soit le plus simple et le plus efficace pour orienter les patients. Les 3 critères mineurs à réunir sont à déterminer dans une liste de 9 items, les critères majeurs étant triviaux. Dans une méta-analyse récente, les scores CRB65, CURB65, ATS et PSI n'étaient pas capables de correctement distinguer les patients nécessitant une prise en charge en réanimation [30]. Ces scores ont été comparés avec des scores considérés comme plus spécifiques à la réanimation. La performance de ces derniers pour prédire la nécessité d'une ventilation mécanique ou de traitements vasopresseurs était peu différente des scores généraux. L'utilisation des 3 critères mineurs de l'ATS restait la méthode la plus performante, sa force principale étant sa simplicité et sa validation sur plusieurs cohortes.
La caractéristique commune de tous ces scores est une excellente valeur prédictive négative (supérieure à 90 %). A l'inverse leurs valeurs prédictives positives sont médiocres, de 20 % à 50 % [31]**.** De façon pragmatique, réunir quelques-uns des différents critères choisis dans la plupart des scores revient à décrire un patient objectivement et évidemment grave et qui mérite une attention particulière. La conclusion de cette approche par les scores peut être résumée par la conférence de consensus française sur la prise en charge des infections respiratoires basses : « Aucun score n'est assez robuste pour guider avec suffisamment de fiabilité l'orientation clinique initiale » [22].

Score Pneumonia Severity Index (Fine)			
Classe I Aucun des critères suivant			
Terrain Plus de 50 ans Néoplasie Insuffisance cardiaque congestive Atteinte vasculaire cérébrale Maladie rénale Maladie hépatique		Clinique Confusion, coma, stupeur FC ≥ 125 b/min FR ≥ 30 c/min PAS<90 mmHg Température<35 °C ou ≥40 °C	
Critères	Points	Critères	Points
Age Homme Femme Vie en communauté	 Age Age-10 +10	Tr. Conscience Polypnée > 30 /min PAS < 90 mm Hg T°> 40 ou < 35 °C Pouls > 125/min	+20 +20 +20 +15 +10
Cancer Maladie Hépatique Insuffisance Cardiaque Atteinte vasc. cérébrale Insuffisance Rénale	+30 +20 +10 +10 +10	Ph < 7.35 Urée > 0.3 g/l Na+ < 130mEq /l Glycémie > 2.5 g/l Hématocrite < 30 % PaO_2 < 60 mmHg Épanchement pleural	+30 +20 +20 +10 +10 +10 +10
<70 = Risk Class II 71-90 = Risk Class III 91-130 = Risk Class IV >130 = Risk Class V		I/II : Ambulatoire III : Brève hospitalisation IV : Hospitalisation V : Réanimation	

Score de l'American Thoracic Society) (Mandell)
Critères mineurs
Fréquence Respiratoire > 30 /min PaO_2/FIO_2 < 250 mmHg Pneumopathie bilatérale ou multilobaires Confusion/désorientation Urémie >7 mmol/l Leucopénie (<4000/mm^3) Thrombopénie (<100 000/mm^3) Hypothermie (<36 °C) Hypotension nécessitant un remplissage agressif
Critères majeurs
Ventilation mécanique invasive Choc septique
Admission en Réanimation
3 critères mineurs Ou 1 critère majeur

Critères du score	CURB 65	CRB 65
C : Confusion **U** : urée > 7 mmol/l **R** : FR ≥ 30 c/min **B** : PAS< 90 mmHg Ou PAD ≤ 60 mmHg **65** : Age ≥ 65 ans (âge physiologique)	**0 ou 1 critère**: traitement ambulatoire adapté **2 critères** : nécessité d'une évaluation aux urgences probable voire une hospitalisation de courte durée pour observation **3 critères et plus** : hospitalisation nécessaire **4 ou 5 critères**: considérer l'admission en réanimation	**0 critère** : traitement ambulatoire adapté **1 ou 2 critère(s) :** nécessité d'une évaluation aux urgences voire une hospitalisation pour observation **3 ou 4 critères :** hospitalisation urgente.

Tableau 3.- Scores proposés pour évaluer la gravité des pneumonies communautaires [27, 30, 34]

5. Principes thérapeutiques

Les premières recommandations pour le traitement des pneumonies communautaires canadiennes et américaines ont été proposées il y a 20 ans. La dernière conférence de consensus française date de 2006 et a été complétée par une mise au point de 2010 sur l'antibiothérapie [22,27].

Ces recommandations sont-elles utiles ?

L'introduction du score de gravité CURB65 dans un protocole thérapeutique modifiait l'utilisation des antibiotiques en particulier chez les patients les moins sévères. On observait alors une diminution de la consommation des céphalosporines, une augmentation des monothérapies et de l'utilisation de l'amoxicilline [32] D'une façon simple et directe, il apparaît que suivre les recommandations est associé avec une diminution de la mortalité [33]. Dans une étude prospective de plus de 500 patients accueillis en réanimation, le référentiel américain était suivi pour près de 60 % des patients avec une mortalité de 24 % contre 33 % en cas d'antibiothérapie hors recommandations [34]. Le non-suivi des référentiels était associé à la mortalité en analyse multivariée avec l'âge, le score Apache et l'immunodépression. Néanmoins ces recommandations semblent moins efficaces en cas d'infection par *Pseudomonas* [33].

Antibiothérapie

L'administration rapide d'une antibiothérapie adéquate est essentielle pour le traitement des pathologies infectieuses et particulièrement des pneumonies bactériennes. Ce dogme ancien a été vérifié dans le cas des infections sévères et des chocs septiques [35]. Ce principe de rapidité ne doit néanmoins pas faire oublier l'utilité des prélèvements à but bactériologique. De plus, si le retard à l'administration des anti-infectieux est délétère pour le patient, une trop grande précipitation est associée à l'utilisation inutile d'antibiotiques. Le traitement antibiotique doit être administré dans les 4 premières heures après le diagnostic [22]. Dans tous les cas l'efficacité du traitement doit être réévaluée dans les 48-72h. Pourtant l'administration rapide du traitement anti-infectieux n'est pas toujours aisée : sur un audit britannique 2009-2010 réunissant plus de 2700 patients, seulement 55 % des patients avaient un traitement dans les 4 premières heures, l'adéquation au traitement était par contre élevée pour les patients les plus graves [3].
Les indications sont claires et simples : le premier agent responsable de pneumonies communautaires étant le pneumocoque, il doit donc toujours être pris en compte dans le traitement probabiliste initial (**tableau 4**). En cas d'infection grippale, la co-infection bactérienne est préférentiellement due à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les pneumonies à Staphylocoques dorés méthicilline-résistant, secrétant la toxine de Panton-Valentine, sont rarissimes en France contrairement aux États-Unis, mais les conséquences d'une telle infection restent catastrophiques (**tableau 5**). Pour les patients devant être hospitalisés en réanimation, le traitement initial prend en compte d'une part l'âge et la présence de comorbidités et d'autre part les facteurs de risque de *Pseudomonas* (Tableau 4).
Les doses administrées aux patients de réanimation seront maximalisées en fonction de la morphologie du patient et des défaillances d'organes, les concentrations plasmatiques

retrouvées chez ces patients, en particulier en cas de choc, étant souvent insuffisantes en raison de l'augmentation des volumes de distribution et de l'augmentation des clairances (**tableau 6**).

<table>
<tr><th>Ambulatoire</th><th>Hospitalisation</th><th>Réanimation</th></tr>
<tr><td colspan="2">Sujet présumé sain, sans signe de gravité</td><td rowspan="4"><u>Sans risque d'infection à Pseudomonas</u>
C3G + macrolide ou FQAP</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>Suspicion de pneumocoque</u>
Amoxicilline</td></tr>
<tr><td><u>Doute étiologique</u>
Amoxicilline
ou pristinamycine
ou télithromycine</td><td rowspan="2"><u>Pas d'argument pour un pneumocoque</u>
Amoxicilline
ou pristinamycine
ou télithromycine</td></tr>
<tr><td><u>Suspicion de bactéries atypiques</u>
Macrolide</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sujet âgé avec comorbidité(s)</td><td rowspan="3">Risque d'infection à Pseudomonas
bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à Pseudomonas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Amoxicilline / acideclavulanique
ou FQAP (Levofloxacine)
ou ceftriaxone</td><td><u>Suspicion de pneumocoque</u>
Amoxicilline</td></tr>
<tr><td><u>Pas d'argument pour un pneumocoque</u>
Amoxicilline/acide clavulanique
ou céfotaxime
ou ceftriaxone
ou FQAP (lévofloxacine)</td><td><u>β-lactamine anti-Pseudomonas</u>
pipéracilline/tazobactam
ou céfépime
ou carbapénème (sauf ertapénème)
+ aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours
+ antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires macrolide ou FQAP</td></tr>
</table>

Tableau 4.- Antibiothérapie probabiliste [27]
FQAP : fluoroquinolone anti streptococcique
C3G : céphalosporine de 3e génération (céfotaxime ou ceftriaxone)

Cas général	céfotaxime ± macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)
Pneumonie gravissime Pneumonie nécrosante, Forte présomption de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline sécréteur de la toxine de Panton Valentine	Céfotaxime + glycopeptide ±clindamycine ou rifampicine ou céfotaxime + linézolide

Tableau 5.- Antibiothérapie probabiliste des pneumonies de réanimation en contexte grippal. D'après [27]

Pénicillines A	Amoxicilline PO/IV: 1 g x 3/j Amoxicilline/acide clavulanique PO / IV : 1 g x 3/j
Céphalosporines de 3e génération	Ceftriaxone IV/IM/SC : 1 à 2 g x 1 /j Céfotaxime IV : 1 à 2 g x 3 /j
β-lactamines anti-*Pseudomonas*	Pipéracilline/tazobactam IV : 4 g / 500 mg x 4/j Céfépime IV : 2 g x 2/j à 2 g X 3/j Imipénème/cilastatine IV : 1 g / 1 g x 3/j Méropénème IV : 1 à 2 g / 8 h Doripénème IV : 500 mg / 8 h
Macrolides	Clarithromycine PO (standard) : 500 mg x 2/j Josamycine PO : 1 g x 2/j Roxithromycine PO : 150 mg x 2/j Spiramycine IV : 3 MUI x 3/j ; PO : 9 MUI /j en 2 ou 3 prises
Fluoroquinolone anti-pneumococcique	Lévofloxacine PO/IV : 500 mg x 1 à 2/j Moxifloxacine PO/IV : 400 mg x 1/j
Synergistine	Pristinamycine PO : 3 g /j en 2 ou 3 prises; à prendre au
Kétolide	Télithromycine PO : 800 mg x 1/j
Aminosides	Amikacine IV, 15 à 20 mg/kg/j en dose unique journalière, pouvant être portée à 25 à 30 mg/kg/j, maximum 5 jours. Tobramycine IV, 3 à 5 mg/kg/j, en dose unique journalière, pouvant être portée à 7 à 8 mg/kg/j, maximum 5 jours

Tableau 6.- Mode d'administration et posologie des antibiotiques dans les pneumonies communautaires [27]

Légionnelle

La mise au point de 2011 sur l'antibiothérapie des infections respiratoires basses recommande une biantibiothérapie associant une fluoroquinolone, préférentiellement antistreptococcique et un macrolide (**Tableau 7)** suivi par un traitement oral par macrolide [36]. La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves, allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé.

Gravité de la légionellose / terrain sous-jacent		Choix antibiotique
Légionellose non grave : Patient ambulatoire/hospitalisé		Monothérapie par Macrolide
Légionellose grave : Soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé		**Soit monothérapie par Fluoroquinolone*** **Soit association de 2 antibiotiques parmi** - Macrolide disponible par voie IV : spiramycine ou érythromycine - Fluoroquinolone * - Rifampicine **
MACROLIDES*	Azithromycine***	Voie orale : 500 mg x 1/jour
	Clarithromycine	Voie orale (standard) : 500 mg x 2/j
	Roxithromycine	Voie orale : 150 mg x 2/jour
	Josamycine	Voie orale : 1 g x 2/jour
	Spiramycine	Voie injectable (IV) : 3 M UI x 3/j Voie orale : 9 M UI /jour en 2 ou 3 prises
	Érythromycine	Voie injectable (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES*	Lévofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/j
	Ofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 400 à 800 mg x 2 à 3/j
	Ciprofloxacine	Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE**	Rifampicine	Voies injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 prises

Tableau 7. Schéma thérapeutique des légionelloses chez l'adulte d'après [36]
IV : intraveineux ; M UI : Millions d'Unités Internationales
* dans l'ordre de préférence. ** les associations avec la rifampicine doivent être évitées *** hors AMM

Particularité du traitement des pneumonies graves

Traitement anti-infectieux

En dehors de l'intérêt de l'élargissement du spectre d'action aux germes dits « atypiques », l'association d'une β-lactamine à un macrolide ou à une fluoroquinolone à activité antistreptococcique semble bénéfique au patient de réanimation souffrant d'une pneumonie infectieuse communautaire sévère. Dans une étude de 200 patients reprenant une cohorte prospective, on ne retrouvait pas de supériorité de l'utilisation d'une combinaison d'antibiotiques sur la monothérapie en l'absence de choc. Par contre en cas de choc, la mortalité en réanimation à 28 jours diminuait. Cette observation restait vraie y compris quand la monothérapie seule couvrait le germe responsable [2].

Les macrolides auraient de nombreux effets immunomodulateurs observés *in vitro* et *in vivo*, notamment des effets modérateurs sur la sécrétion de cytokines en agissant sur les cellules du système immunitaire mais aussi sur les cellules épithéliale, endothéliale et sur la structure histologique pulmonaire en elle-même. Dans le cas particulier de *Streptococcus pneumoniae*, les macrolides atténueraient à la fois la production de molécules pro-inflammatoires de la bactérie et activeraient la réponse anti-inflammatoire de l'hôte. Les résultats de cohortes observationnelles semblent en faveur de l'utilisation des macrolides : dans une méta-analyse

de 28 études réunissant 9850 patients, on observait chez les patients de réanimation une diminution significative de mortalité absolue (à 30 jours) de 3 % et de mortalité relative de 18 % lorsqu'un macrolide était utilisé [37]. En association avec une β-lactamine, une tendance positive mais faible était observée à l'avantage des macrolides par rapport aux fluoroquinolones. Cette différence n'était plus significative chez les patients intubés et l'on ne la retrouvait pas chez les patients choqués. Compte tenu des effets observés, il semblerait illusoire d'attendre des résultats d'une étude prospective qui nécessiterait une cohorte de plus de 6000 patients. Le message principal de cette méta-analyse était que l'utilisation des fluoroquinolones, compte tenu de leurs effets sur l'écologie bactérienne, pourrait être écartée au bénéfice des macrolides.
Toutefois dans le cas très particulier des pneumonies communautaires à *Pseudomonas*, l'effet supposé bénéfique des macrolides n'a pas été retrouvé dans une étude rétrospective de plus de 400 patients recevant un traitement par un macrolide dans les 48 premières heures d'hospitalisation [38]

Durée de traitement
Les durées de traitement des pneumonies communautaires recommandées, de 7 à 14 jours, sont probablement trop longues [22,27]. Le dosage de la procalcitonine permettrait de diminuer la durée de traitement antibiotique. Ainsi les travaux les plus récents, menés selon une méthodologie de bonne qualité, retrouvent un intérêt certain de la mesure de la procalcitonine pour la gestion des anti-infectieux, et ce, quelle que soit la gravité du patient à la prise en charge. Dans une étude sur 300 patients, la durée de traitement était significativement diminuée dans le groupe guidé par la procalcitonine (5 vs 12 jours) et après ajustement sur la gravité, la chance d'arrêter le traitement était toujours supérieure dans le groupe procalcitonine, alors que le devenir des patients n'était pas différent dans chaque groupe [39]. Il faut tout de même relativiser ces résultats. Réduire la durée d'exposition des patients aux antibiotiques ne semble pas délétère quelle que soit la sévérité de la pneumonie [40]. Dans une étude sur les pneumonies de gravité faible à modérée, réduire le traitement à trois jours n'avait pas d'effet sur la morbidité [41]. De même, une étude Avant/Après sur plus de 500 patients, basée sur un protocole utilisant le CURB65 pour déterminer la durée de l'antibiothérapie en fonction du score obtenu (0-1: 5 j, 2-5 :7 j) ne retrouvait de différence ni sur la durée d'hospitalisation ni sur la mortalité [42]

Traitements associés

Ventilation non invasive
L'utilisation de la ventilation non invasive (VNI) n'est pas recommandée en dehors du patient immunodéprimé chez qui l'intubation et la ventilation mécanique sont associées à une mortalité élevée [43]. Ainsi, en dehors du patient immunodéprimé, le choix d'une ventilation non invasive doit tenir compte d'un côté, du bénéfice attendu de cette technique pour des

situations particulières (hypercapnie du BPCO, œdème aigu cardiogénique), et de l'autre, des risques d'échec à l'admission chez le patient hypoxémique sans antécédents cardio-pulmonaires. Dans ce dernier cas, un âge supérieur à 40 ans, une fréquence respiratoire supérieure à 38 cycles par minute, une pneumonie communautaire et un sepsis à l'admission sont associés à un échec de la VNI, de même que la persistance d'une hypoxémie après une heure d'un traitement bien mené. Par conséquent, pour assumer le risque d'une intubation retardée, le choix de la VNI exige le suivi rapproché du patient pour évaluer la bonne administration de la ventilation et pour s'assurer de l'efficacité de l'oxygénation. La VNI peut garder un intérêt pour la préoxygénation avant intubation. De façon simple, en cas de pneumonie hypoxémiante, la VNI n'est pas recommandée en première intention pour des critères d'entrée en réanimation comme : une défaillance extrarespiratoire, un rapport $PaO_2/FiO_2<150$ mmHg et des troubles de la conscience (Glascow score <11, agitation). De plus et surtout, il ne faut pas que cette VNI retarde l'intubation.

Oxygénothérapie à haut débit

L'apport d'oxygène par les méthodes habituelles peut s'avérer insuffisant par rapport aux besoins accrus des patients, dans des débits qui varient de 30 à 120 L/min pour les cas les plus sévères [44]. De plus, réchauffer et humidifier l'oxygène administré améliore la tolérance.
Peu de travaux sont disponibles pour évaluer l'utilisation de l'oxygénation à haut débit dans le cadre des pneumonies communautaires. De petites cohortes, comprenant une majorité de pneumonies infectieuses, montrent un effet positif sur la fréquence respiratoire, sur la saturation et le rapport PaO2/FiO2 [45]. L'évaluation de l'efficacité pourrait se faire assez rapidement, dès la 30e minute.

Corticoïdes

Si l'effet bénéfique attendu des macrolides est une action anti-inflammatoire, l'utilisation spécifique des corticoïdes n'a prouvé son efficacité ni au cours des pneumonies graves [46] ni même au cours des états moins sévères [47].

6. Conclusion

La pneumonie est une pathologie fréquente qui touche préférentiellement les gens âgés et qui est associée à une mortalité élevée. La prise en charge requiert une bonne évaluation initiale permettant d'orienter correctement les patients afin d'éviter tout retard à une suppléance d'organe. La place des unités de soins continus doit être évaluée dans ce contexte. L'antibiothérapie initiale probabiliste doit être administrée rapidement et couvrir systématiquement *S. pneumoniae* qui est le pathogène le plus fréquemment retrouvé. Pour les patients de réanimation, une biantibiothérapie est recommandée associant C3G et macrolide ou fluoroquinolone antistreptococcique. L'efficacité thérapeutique doit être systématiquement réévaluée à 48-72h.

Références

1. Esper AM, Moss M, Lewis CA et al. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. Crit Care Med 2006; 34:2576-82;
2. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. Crit Care Med. 2007;35:1493-8.
3. Lim WS, Woodhead M; British Thoracic Society. British Thoracic Society adult community acquired pneumonia audit 2009/10. Thorax. 2011;66:548-9.
4. European Commission. Health statistics. Atlas on mortality in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
5. De Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012 ;67:71-9.
6. Lindenauer PK, Lagu T, Shieh MS et al. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. JAMA. 2012 4;307:1405-13.
7. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. Medicine (Baltimore). 2007;86:103-11.
8. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF et al. Pneumonia: still the old man's friend? Arch Intern Med. 2003;163:317-23.
9. Johnstone J, Eurich DT, Majumdar SR et al. Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired pneumonia: a population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2008 ;87:329-34.
10. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;37:1617-24
11. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. Am J Med. 2004;117:305-11.
12. Reissig A, Copetti R, Mathis G et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. Chest 2012;142:965–972.
13. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Thorax 2010; 65:101-6
14. Engel MF, van Velzen M, Hoepelman AI et al. Positive urinary antigen tests for Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia: a 7-year retrospective evaluation of health care cost and treatment consequences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32:485-92.
15. Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F et al. Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. Intensive Care Med. 2006;32:1766-72
16. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. Thorax. 2013;68:1000-6.
17. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. Thorax. 2011;66:340-6.
18. Ramírez P, Ferrer M, Martí V et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med. 2011;39:2211-7.
19. Trystram D, Chardon H, Pean Y et al. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARS-Net) : résultats 2001-2010 pour la France et place en Europe. Numéro thématique. Surveillance de la consommation et de la résistance aux antibiotiques. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2012 ; 42-43 :477-9
20. CNRP : Centre national de Référence des Pneumocoques, Rapport d'activité 2012. http://cnr-pneumo.com/docs/rapports/CNRP2012.pdf
21. Mongardon N, Max A, Bouglé A et al. Epidemiology and outcome of severe pneumococcal pneumonia admitted to intensive care unit: a multicenter study Crit Care. 2012;16:R155
22. Prise en charge des des infections respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. XVe conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Rev Mal Respir 2006;36 :Suppl 1 231-61
23. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. Clin Infect Dis. 2012 ;54:470-8.
24. Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K et al. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS One. 2013;8:e63103.

25. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T et al. Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis. 2014 (sous presse)
26. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2010;36:826-33
27. AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale des infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point 2010
28. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
29. Valencia M, Badia JR, Cavalcanti M et al. Pneumonia severity index class V patients with community-acquired pneumonia: characteristics, outcomes, and value of severity scores. Chest. 2007 ;132:515-22.
30. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoratic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. Clin Infect Dis. 2011;53:503-11
31. Feldman C, Alanee S, Yu VL et al. International Pneumococcal Study Group. Severity of illness scoring systems in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: implications for the intensive care unit care. Clin Microbiol Infect. 2009;15:850-7.
32. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Mandal P, Hill AT. Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011;66:416-23.
33. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J et al. Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators.Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. Clin Infect Dis. 2005;41:1709-16.
34. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 1:44 Suppl 2:27-72.
35. Miller RR 3rd, Dong L, Nelson NC et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:77-82.
36. AFSSAPS. Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte. Actualisation 2011.
37. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2014;42:420-32.
38. Laserna E, Sibila O, Fernandez JF et al. Chest. Impact of Macrolide Therapy in Patients Hospitalized with Pseudomonas aeruginosa Community-Acquired Pneumonia. 2014 (in press)
39. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 1;174:84-93.
40. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1852-8.
41. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. BMJ. 2006;332:1355.
42. Murray C, Shaw A, Lloyd M et al. A multidisciplinary intervention to reduce antibiotic duration in lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother. 2014;69:515-8.
43. 3e conférence de consensus commune, SFAR, SPLF, SRLF : Ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu).http://www.sfar.org/_docs/articles/83-vni_ccons06.pdf
44. L'Her E, Deye N, Lellouche F et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Chanques constantinAm J Respir Crit Care Med. 2005;172:1112-8.
45. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med. 2011;37:1780-6.
46. Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS et al. Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010 ;181:975-82.
47. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2023-30.