

Essai comparatif de l'efficacité de Shalbactam TZ[®] versus Augmentin[®] dans le traitement des Pneumonies aiguës communautaires sévères aux Cliniques Universitaires de Kinshasa
The efficacy of Shalbactam TZ[®] versus Augmentin[®] in the treatment of severe community acute pneumonia at the University Hospital of Kinshasa

Makulo JRR^{1,2}, Tete BO¹, Baveka MK¹, Situakibanza HN³, Kintoki EV⁴, Lepira FB², Malemba JJK⁵, Kayembe JMN⁶.

Correspondance

Jean-Robert Makulo Rissassy, MD, PhD

Courriel : makulo.rissasi@unikin.ac.cd

Summary

Introduction. Ceftriaxone-tazobactam is an alternative to amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of severe acute community-acquired pneumonia (CAP), but its efficacy has not yet been evaluated in the DRC. The objective of this study was to evaluate the efficacy of Shalbactam TZ[®] (ceftriaxone-tazobactam = interventional group) versus Augmentin[®] (amoxicillin-clavulanic acid = control group) in patients hospitalized at the University hospital of Kinshasa (CUK) for severe CAP. **Methods.** Open-label randomized study including 40 patients admitted to CUK emergency unit, for severe CAP (CRB 65 criteria) diagnosed on the basis of clinical and biological data and chest x-ray. Patients initially treated as outpatients and those who had the result of Ziehl on sputum revealing the present of the Bacillus of Koch were excluded. Both groups received intravenous antibiotic therapy for 10 days as well as general adjuvant treatment measures. The 2 major criteria for judgment were the thermal lysis and the death. **Results.** Clinical and biological parameters of patients in the control group (48.9 ± 20.2 years; 45% of women) and in the interventional group (47.6 ± 23.4 years; 35% of women) were similar. The duration of the thermal lysis was 3 days (EIQ: 2-10) in the control group and 10 days (EIQ: 4-10) in the interventional group, with no statistically significant difference. In total, four deaths occurred during this study, a general mortality of 10% [95% CI: 0.7-19.3]. Mortality was identical in the two groups: two deaths per 20 participants in each group, ie 10%. **Conclusion.** The present study showed that Shalbactam TZ[®] may be an alternative to Augmentin[®] to treat severe community acute pneumonia. A cost-effectiveness analysis with identification of the bacteria incriminated on a wider sampling is essential to confirm the non-inferiority of the new molecule.

Keywords: Severe community acute pneumonia, Ceftriaxone-tazobactam, Amoxicillin-clavulanic acid, Comparison, Efficacy

Article information (Received: May 23th 2017; Accepted : June 27th 2017)

1 Médecine interne / CUK liniques Universitaires de Kinshasa pour tous

Résumé

Introduction. Le ceftriaxone-tazobactam est une alternative à l'amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC) sévères, mais son efficacité n'a pas encore été évaluée en RDC. L'objectif de la présente étude était de comparer l'efficacité de Shalbactam TZ[®] (ceftriaxone-tazobactam = groupe interventionnel) versus Augmentin[®] (amoxicilline-acide clavulanique = groupe contrôle) chez les patients hospitalisés aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK) pour PAC sévère. **Méthodes.** Etude randomisée ouverte incluant 40 patients admis en hospitalisation via les Urgences des CUK, pour PAC sévère (critères CRB 65) diagnostiquée sur base de données clinico-biologiques et de la radiographie du thorax. Les patients initialement traités en ambulatoire et ceux qui avaient un examen de Ziehl sur crachat BK + ont été exclus. Les deux groupes ont bénéficié d'une antibiothérapie en IV aux doses standards pendant 10 jours ainsi que des mesures générales de traitement adjuvant. Les 2 critères de jugement majeurs retenus étaient la lyse thermique et le décès. **Résultats.** Les patients étaient âgés 48,9 ± 20,2 ans de dans le groupe contrôle (45% de femmes) vs 47,6 ± 23,4 ans dans le groupe interventionnel (35% de femmes), p=ns. L'évolution des paramètres cliniques et biologiques était similaire dans les deux groupes. Le délai médian de survenue de la lyse thermique était de 3 jours (EIQ : 2-10) dans le groupe contrôle et de 10 jours (EIQ : 4-10) dans le groupe interventionnel, sans différence statistiquement significative. Au total, quatre décès sont survenus au cours de cette étude, soit une mortalité générale de 10% [IC95% : 0,7-19,3]. La mortalité était identique dans les deux groupes d'étude, deux décès pour 20 participants dans chaque groupe, soit 10%. **Conclusion.** La présente étude a montré que le Shalbactam TZ[®] peut être une alternative à l'Augmentin pour traiter les pneumonies aiguës communautaires sévère. Une analyse coût-efficacité avec identification des bactéries incriminées sur un échantillonnage plus large, est indispensable pour confirmer la non infériorité de la nouvelle molécule.

Mots-clés : Pneumonies aiguës communautaires sévères, Ceftriaxone-tazobactam, Amoxicilline-acide clavulanique, Comparaison, Efficacité

Historique de l'article

Reçu le 23 mai 2017

Accepté le 27 juin 2017

Introduction

Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) désignent celles dont l'agent pathogène est acquis en dehors de l'hôpital. Les bactéries les plus fréquemment incriminées sont le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae* et le *Klebsiella pneumoniae* (1). La gravité du tableau clinique impose une hospitalisation chez 15 à 20% des patients, avec une mortalité qui peut varier entre 10 et 20% dans les formes graves (2-3). La prise en charge comprend l'antibiothérapie et des mesures générales notamment le repos au lit, une bonne hydratation, l'administration d'un anti-inflammatoire et/ou un antalgique et l'oxygénothérapie en cas d'insuffisance respiratoire (3).

Le traitement initial des PAC sévères, notamment de type alvéolaire, doit cibler les principaux germes responsables. Les recommandations émanant des conférences de consensus amènent à proposer en première intention un traitement par l'amoxicilline-acide clavulanique ou le ceftriaxone (4-5). L'association à un macrolide peut s'envisager pour couvrir une légionellose (4-5). L'utilisation des fluoroquinolones doit être mûrement réfléchi, compte tenu du risque d'abâtardir sans la traiter une tuberculose pulmonaire.

Aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK), l'amoxicilline-acide clavulanique est utilisé en première intention dans le traitement des PAC de type alvéolaire. Les céphalosporines de 3^{ème} génération présentent une alternative ; les macrolides sont associés lorsque le *Legionella pneumophila* ou si les bactéries intracellulaires sont suspectés.

Depuis l'année 2015, le Shalbactam TZ[®] (ceftriaxone-tazobactam) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en RDC. Parmi ses indications, les PAC sont répertoriées. Pour des raisons diverses, cette association est déjà utilisée dans beaucoup d'hôpitaux de la RDC comme une alternative à l'amoxicilline-acide clavulanique, mais une

évaluation de son efficacité et de sa tolérance n'a pas encore été formellement faite. La présente étude avait pour but de comparer l'efficacité de la nouvelle molécule Shalbactam TZ[®] par rapport au traitement de référence (amoxicilline-acide clavulanique) dans la prise en charge des PAC chez les patients suivis dans le Département de Médecine interne des CUK.

Méthodes

L'enquête randomisée ouverte a couvert la période du 15 juin au 15 septembre 2015 dans le Département de Médecine interne des CUK. Tous les patients suspects de PAC (notion de toux productive et de fièvre, associée à un syndrome de condensation à l'auscultation pulmonaire) reçus à la salle d'urgence ont réalisé une saturation périphérique en oxygène (SaO₂), une radiographie thoracique, un hémogramme (Globules blancs, formule leucocytaires), une créatinine sérique, une glycémie à jeun et un examen de crachat à la recherche des bacilles de Koch (BK). Le diagnostic de PAC a été retenu sur base des images radiographiques d'une opacité de type alvéolaire circonscrite. Seuls les patients hospitalisés en Médecine interne (Services de Pneumologie ou de Soins intensifs) ayant au moins un critère de CRB 65 ont été inclus dans le collectif de l'étude (Tableau 1) (6).

Tableau 1 : Critères CRB 65 d'hospitalisation des PAC (6)

C= Confusion
R= Respiratory rate \geq 30/min
B= Blood pressure: systolic < 90 mmHg or diastolic < 60 mmHg
65= âge \geq 65

0 critère : traitement en ambulatoire
1 ou 2 critères : hospitalisation courte
3 ou 4 critères : hospitalisation urgente

Les critères de non inclusion étaient : une allergie connue à l'amoxicilline ou au ceftriaxone, le refus de participer à l'étude, tout patient hospitalisé aux CUK ou dans un autre

hôpital au cours de 30 derniers jours, une PAC traitée en ambulatoire, un antécédent de tuberculose ou une tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours de l'étude, un choc septique, une insuffisance rénale, un ictère, une détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique (= patient transféré en Réanimation). La prise en charge hospitalière et l'évaluation clinique journalière des patients était faite par les médecins des Soins intensifs et de Pneumologie selon le protocole ad hoc. Cette évaluation s'est faite en 10 jours et concernait le score de Glasgow (GCS), la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD), la température (T°), la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), la SaO₂ et l'auscultation pulmonaire. Les examens paracliniques réalisés étaient : la CRP aux J1, J5 et J10, le taux des GB et la FL aux J1, J5 et J10, la créatinine sérique au J1, la glycémie à jeun au J1 (examen refait en cas d'hyperglycémie), 3 examens de Ziehl sur crachat, la radiographie thoracique aux J1 et J10. Les patients ayant présenté une aggravation de leur tableau clinique étaient sortis de l'étude et ont été transférés dans le Service de Réanimation des CUK. Les hémocultures étaient faites sur demande des médecins traitants.

Randomisation des patients : deux médecins du Département non associés à la prise en charge directe des patients sélectionnés pour l'étude, ont été chargés de recruter les patients après un consentement éclairé écrit ou verbal du patient ou de sa famille. Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient sélectionnés soit dans le bras amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin[®]) soit dans le bras ceftriaxone-tazobactam (Shalbactam TZ[®]) selon que leur numéro d'arrivée à la salle d'urgence correspondait à un nombre se terminant par un chiffre pair ou un chiffre impair. Le rôle de ces deux médecins se limitait à organiser la randomisation des patients, à fournir les médicaments aux patients et à financer les examens paracliniques.

L'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin[®]) a été administrée à la dose de 1g/125 mg, une

fois toutes les 8 heures par voie IV durant 10 jours. Le ceftriaxone-tazobactam (Shalbactam-TZ[®]) était administré à la dose de 1g/125 mg, une fois toutes les 12 heures par voie IV durant 10 jours. Les effets indésirables recherchés étaient les nausées, les céphalées, le prurit, la diarrhée, le rash, les vomissements et la constipation.

Les deux principaux critères de jugement retenus étaient la lyse thermique et le décès. Les critères de jugement secondaires étaient la normalisation de l'examen pulmonaire (absence du syndrome de condensation), la normalisation du cliché radiographique du thorax (absence du syndrome alvéolaire) et l'aggravation du tableau clinique nécessitant le transfert en Réanimation (critère de sortie de l'étude). Dans cette étude, la lyse thermique correspondait à l'amendement de la fièvre en analysant la courbe thermique depuis l'admission du patient à l'hôpital.

Analyses statistiques

Le bras ceftriaxone-tazobactam représentait le groupe interventionnel alors que le bras amoxicilline-acide clavulanique représentait le groupe contrôle.

Les résultats sont présentés sous forme de figures et de tableaux. Le test de Khi carré de Pearson ou le test exact de Fischer ainsi que le test t de Student ou le test U de Mann-Whitney ont permis de comparer les données catégorielles ou les données numériques selon le cas. L'analyse de la différence des moyennes des variables cliniques et biologiques répétitives s'est faite en recourant à l'ANOVA pour les mesures répétées. Les données relatives à la lyse thermique ont été analysées en recourant à la méthode de Kaplan-Meier, analyses de survie. Le Log-rank a été utilisé pour comparer les courbes de survie des deux groupes d'étude. $P < 0.05$ définissait le seuil de signification statistique.

Considérations éthiques

Les deux médicaments utilisés dans la présente étude ont des AMM reconnues dans la prise en

charge des PAC en RDC et ils sont couramment utilisés aux CUK. Le projet d'étude a été accepté par le comité scientifique du Département de Médecine interne des CUK. Les données collectées ont été saisies et analysées par une équipe indépendante à l'Ecole de Santé publique

de l'université de Kinshasa. Pour éviter le biais de suivi, les deux groupes d'étude ont bénéficié de mêmes avantages thérapeutiques, en l'occurrence la prise en charge des mesures d'ordre général.

Résultats

Profil clinique, biologique et radiologique à l'admission

A l'admission, les deux groupes étaient semblables sur tout point de vu excepté le taux de protéine C réactive (CRP) et des leucocytes. La radiographie du thorax était pathologique chez tous les patients du groupe d'intervention et du groupe contrôle.

Tableau 2 : Caractéristiques des participants inclus dans l'étude

Variable	Groupe Contrôle n=20	Groupe expérimental n=20	Valeur-p
Sexe			
Féminin, n (%)	9(45)	7(35)	0,433
Masculin, n (%)	10(50)	13(65)	
Age (années)	48,9±20,2	47,6±23,4	0,854
≤20 ans, n (%)	1(5)	0(0)	0,391
21-40 ans, n (%)	7(35)	12(60)	
41-60 ans, n (%)	4(20)	2(10)	
> 60 ans, n (%)	7(35)	6(30)	
PAS (mmHg)	114±32,7	120,6±26,9	0,416
PAD (mmHg)	70,8±13,5	73,8±18,2	0,564
FC (battements/min)	107,7±11,6	111,2±12,9	0,379
FR (cycles/min)	33,2±8,0	31,9±5,0	0,526
T (°C)	37,9±1,0	38,5±0,9	0,052
SaO2 (%)	82,4±10,8	87,7±8,2	0,491
CRP (mg/l)	36,7±10,9	60,0±24,1	0,033
GB (é/lts/mm ³)	12060±5328	22906,5±16003	0,007
FL			
Neutrophiles (%)	70,8±11,41	75,9±13,6	0,231
Lymphocytes (%)	27,1±12,0	24,5±14,4	0,564
Créatinine (mg/dl)	1,1±0,6	1,4±0,7	0,329
Glycémie, moyenne (Ecart-type)	177±72	169±111	0,817

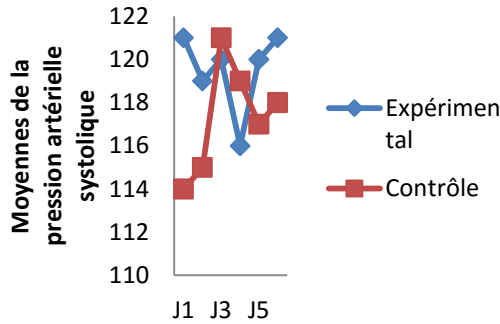
Les données sont présentées en moyenne ± écart type ou en pourcentage (%).

Seules 4 hémocultures ont été réalisées dans cette étude dont 3 dans le groupe interventionnel (2 cas stériles et 1 cas de *Streptococcus pneumoniae*) et un cas dans le groupe contrôle (résultat revenu stérile).

Evolution des paramètres cliniques et biologiques

L'évolution des paramètres cliniques et biologiques était similaire dans les deux groupes (Fig. 1 et 2).

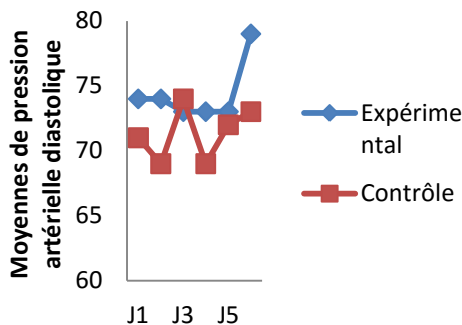
PAS



[F (1, 38) = 0,07 ; p = 0,796]

Figure 1.A. Evolution de la pression artérielle systolique dans les deux groupes d'étude

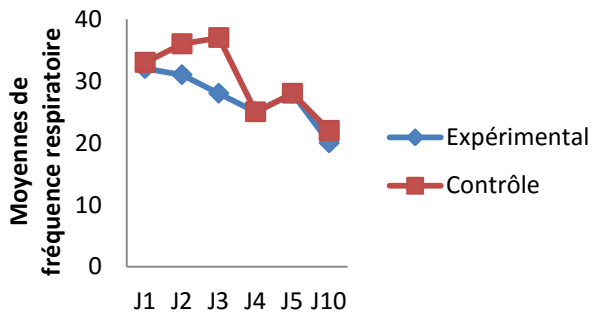
PAD



[F (1, 38) = 0,13 ; p = 0,723]

Figure 1.B. Evolution de la pression artérielle diastolique dans les deux groupes d'étude

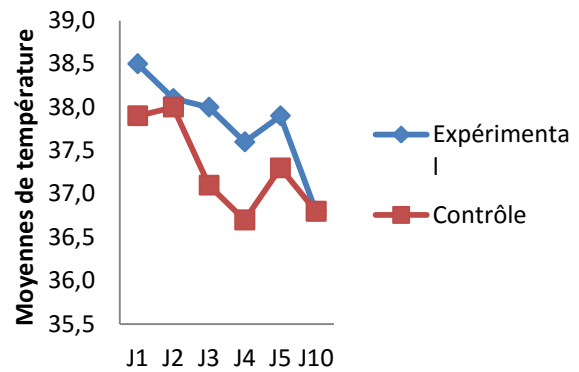
Fréquence respiratoire



[F (1, 38) = 0,77 ; p = 0,385]

Figure 1.C. Evolution de la fréquence respiratoire dans les deux groupes d'étude

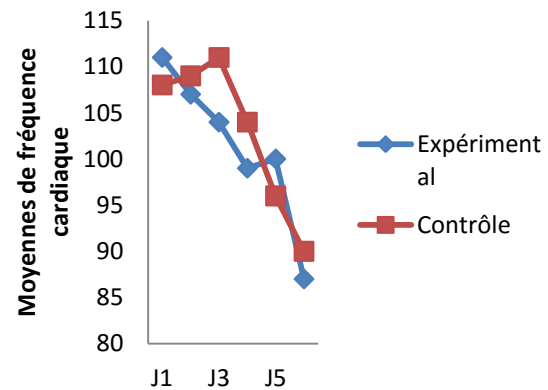
Température



[F (1, 38) = 3,08 ; p = 0,087]

Figure 1.D. Evolution de la température dans les deux groupes d'étude

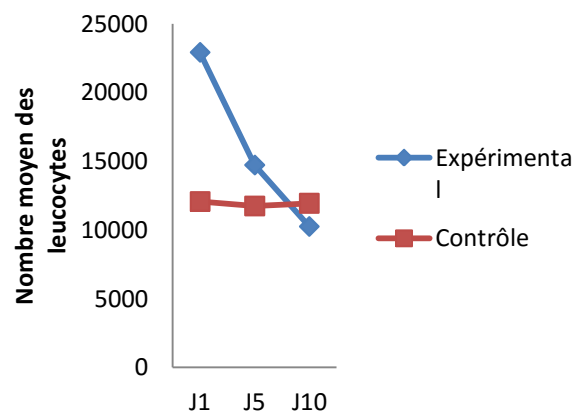
Fréquence cardiaque



[F (1, 38) = 0,04 ; p = 0,847]

Figure 1.E. Evolution de la fréquence cardiaque dans les deux groupes d'étude

Globules blancs

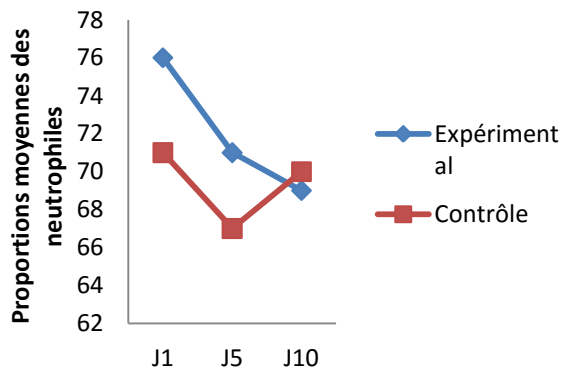


[F (1, 38) = 1,85 ; p = 0,182]

Figure 2.A. Evolution du taux des leucocytes dans le sang dans les deux groupes d'étude

Formule leucocytaire

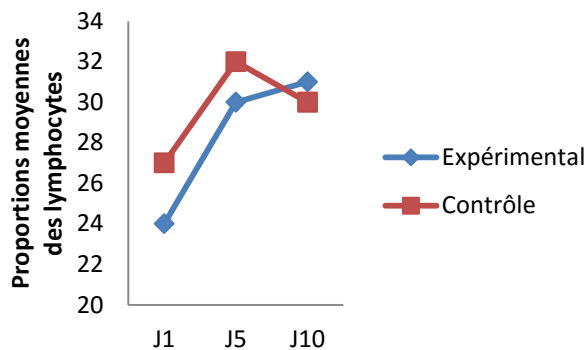
* Neutrophiles



[F (1, 34) = 1,09 ; p = 0,304]

Figure 2.B. Evolution du taux de neutrophiles dans le sang dans les deux groupes d'étude

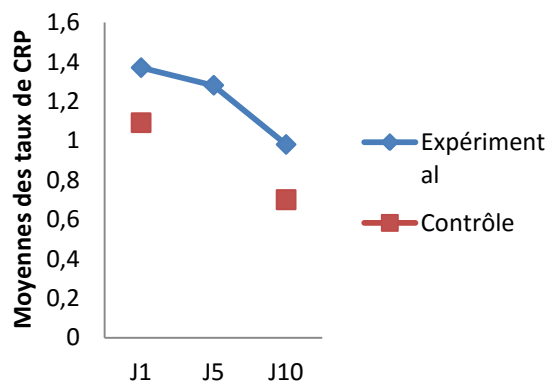
* Lymphocytes



[F (1, 32) = 0,19 ; p = 0,663]

Figure 2.C. Evolution du taux de lymphocytes dans le sang dans les deux groupes d'étude

CRP



[F (1, 23) = 0,52 ; p = 0,476]

Figure 2.D. Evolution de la CRP dans les deux groupes d'étude

Comparaison de la lyse thermique

La durée médiane de survenue de la lyse thermique était de 3 jours (EIQ25 et 75 : 2-10) dans le groupe contrôle et de 10 jours (EIQ25 et 75 : 4-10) dans le groupe interventionnel, sans différence statistiquement significative.

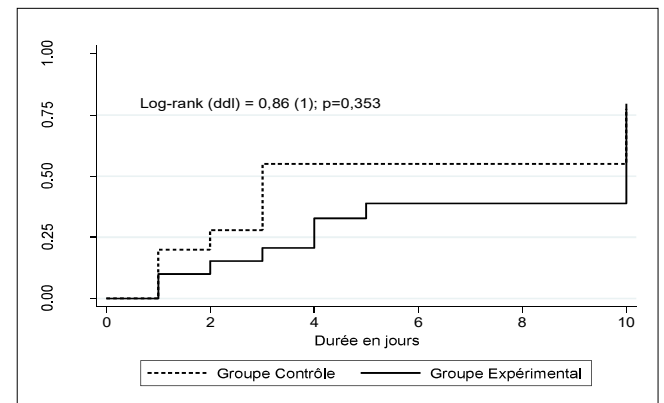


Figure 3. Evolution de la courbe de température dans les deux groupes d'étude

Seules 4 hémocultures ont été réalisées dans cette étude dont 3 dans le groupe expérimental alias interventionnel (2 cas stériles et 1 cas de *Streptococcus pneumoniae*) et un cas dans le groupe contrôle (résultat revenu stérile).

Evolution de la radiographie du thorax

Seuls 7 patients du groupe interventionnel et 5 patients du groupe contrôle avaient une deuxième radiographie de thorax, faite au dixième jour. Toutes ces radiographies montraient une réduction du syndrome alvéolaire, sans toutefois être strictement normales.

Mortalité

Au total quatre décès sont survenus au cours de cette étude, soit une mortalité générale de 10% [IC95% : 0,7-19,3]. Cette mortalité était identique dans les deux groupes d'étude, deux décès pour 20 participants dans chaque groupe, soit 10%. Les causes immédiates de décès étaient un choc septique (2 cas, tous au J1), une hypoxémie réfractaire (au J3) et une insuffisance rénale (au J6).

Discussion

La présente étude a révélé que dans la prise en charge de PAC sévères, le Shalbactam TZ[®] (ceftriaxone-tazobactam) et l'Augmentin[®] (amoxicilline-acide clavulanique) donnés en première intention, avaient une efficacité comparable. L'obtention de la lyse thermique semblait plus précoce dans le groupe sous amoxicilline-acide clavulanique, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique. La mortalité globale était de 10 pourcents.

En République Démocratique du Congo, aucune étude n'avait jusque-là comparé deux stratégies thérapeutiques utilisées dans le traitement des PAC sévères. Les études en Occident sur des échantillons plus larges, randomisées en double aveugle, montrent que l'amoxicilline-acide clavulanique et le ceftriaxone ont une efficacité comparable (7-9). Cela peut s'expliquer dans la mesure où le pneumocoque, germe à prendre principalement en compte du fait de sa fréquence et de sa gravité potentielle à court terme, est sensible à ces deux antibiotiques. Le tazobactam, ajouté au ceftriaxone, est une molécule antibiotique de type inhibiteur de bêta-lactamase au même titre que l'acide clavulanique (10).

La Lyse thermique plus précoce constatée dans le groupe contrôle n'a pas été rapportée dans d'autres études. La faible taille de notre échantillon ne permet pas de bien apprécier cette observation. Le fait qu'aucune radiographie de contrôle ne soit strictement normale peut se justifier d'autant plus qu'elle a été faite au 10ème jour. Selon certains auteurs, l'évolution d'une PAC non compliquée est décapitée par le traitement antibiotique ; elle se fait vers la guérison en 8 à 10 jours, mais les signes radiographiques se normalisent après environ un mois (11).

La mortalité de la PAC sévère trouvée dans la présente étude est dans la fourchette des taux rapportés dans la littérature (3, 7-10). Toutefois, l'âge de nos patients est inférieur à celui des patients hospitalisés en Occident pour PAC sévères, et chez qui de taux de mortalité parfois

plus élevés sont rapportés notamment en Réanimation (12-13). Il est possible que ce taux de mortalité quelquefois élevé au Nord soit lié aux comorbidités que présentent ces patients, compte tenu de leur âge avancé.

Hormis la faible taille de l'échantillon et la randomisation non en double aveugle, une autre limite de cette étude est le petit nombre des hémocultures prélevées (chez seulement 10% de patients) et revenues positives (25%). En cas d'hospitalisation d'un patient diagnostiqué de PAC, le diagnostic microbiologique doit être envisagé selon trois possibilités : l'examen cyto-bactériologique des crachats, les prélèvements de l'expectoration par une méthode invasive court-circuitant la flore commensale de l'oropharynx et des méthodes indirectes (14). Toutefois, l'identification de l'agent étiologique est souvent difficile étant donné qu'il n'y a pas de méthode sensible, spécifique et peu onéreuse du diagnostic microbiologique des pneumonies (14). Plusieurs études à travers le monde montrent que l'hémoculture n'est positive que dans 5 à 15% des pneumonies hospitalisées (20 à 30% des pneumonies à pneumocoque) (14). L'examen cyto-bactériologique du crachat est effectué selon une technique de recueil particulière (par kinésithérapie) et doit être analysé au laboratoire dans un délai inférieur à 3 heures (14). Certaines méthodes d'immuno-diagnostic sont aussi applicables à l'expectoration : l'immuno-fluorescence directe pour la recherche de *Legionella*, la mise en évidence d'antigènes solubles (principalement de *Streptococcus pneumoniae*). Ces méthodes sont toutefois peu sensibles et peu spécifiques (15). C'est le cas aussi pour la recherche d'antigènes solubles du pneumocoque dans le sang, l'urine, un liquide d'épanchement ou d'antigènes solubles de *Legionella* et du polysaccharide C du pneumocoque dans les urines (14-15).

Conclusion

Nonobstant quelques limites méthodologiques, dont celle relative à petite taille de l'échantillon, la présente étude a montré que le Shalbactam TZ[®] peut être une alternative à l'Augmentin[®] pour traiter les pneumonies aiguës communautaires sévères. Une analyse coût-efficacité avec identification des bactéries incriminées sur un échantillonnage plus large, est indispensable pour confirmer la non-infériorité de la nouvelle molécule.

Remerciements : les médecins et les infirmiers des Services de Soins intensifs et de Pneumologie du Département de Médecine interne des CUK sont remerciés pour avoir suivi les patients et complété les fiches d'enquête. Le Professeur Désiré Mashinda de l'Ecole de Santé publique de l'Université de Kinshasa et toute son équipe sont remerciés pour avoir procédé à la saisie des données et aux analyses statistiques.

Financement : tous les médicaments et les examens paracliniques (sauf les hémocultures) ont été financés par la firme Shalina/RDC.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, Harrison TG, Rose D, Leinonen M, *et al.* Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; **56**: 296-301.
2. Blasi F, Garau J, Medina J, Avila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 2013; **14**:44.
3. Almillar J, Bolivar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, *et al.* Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; **15**: 757-763.
4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, *et al.* Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for

- Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**(Suppl 6): e1–e59.
5. Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA. British Thoracic Society. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax* 2015; **70**(7):698-700.
 6. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, *et al.* Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; **58**(5):377-382.
 7. De Klerk GJ, Van Steijn JH, Lobatto S, Jaspers CA, Van Veldhuizen WC, Hensing CA, *et al.* A randomised, multicentre study of ceftriaxone versus standard therapy in the treatment of lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; **12** (2):121-127.
 8. Sanchez ME, Gomez J, Gomez Vargas J, Banos V, Ruiz Gomez J, *et al.* Prospective and comparative study between cefuroxime, ceftriaxone and amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia. *Rev Esp Quimioter* 1998; **11**(2): 132-138.
 9. Wessels F, Anderson AN, Ebrahim O. Cost-effectiveness of ceftriaxone in the treatment of community-acquired pneumonia in adult hospital patients. A pharmaco-economic study based on a meta-analysis. *S Afr Med J* 1998; **88**(4):471.
 10. Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM. Class A beta-lactamases-enzyme-inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol Ther* 1999; **83**: 141-151.
 11. Herold CJ, Sailer JG. Community-acquired and nosocomial pneumonia. *Eur Radiol* 2004 ; **14** (suppl 3) : 2-20.
 12. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, *et al.* Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**:717-723.
 13. Rodriguez 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**:1493-1498.
 14. Reissig A, Mempel C, Schumacher U, Copetti R, Gross F, Aliberti S. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; **191**:239-246.
 15. Delacour H, Dubrous P, Koeck JL. Antigènes solubles urinaires et pneumopathies aiguës: *intérêts et limites*. *Revue française des laboratoires* 2006 ; **36** (383) : 23-27.