



# RÉSUMÉS EM CASES

## Épisode 130 Prise en charge de la pneumonie acquise en communauté

*Avec Dr Leor Sommer & Andrew Morris*

Préparé par Alex Hart & Anton Helman, septembre 2019

Traduction libre par Juliette Lacombe, janvier 2023

### Sources d'erreurs diagnostiques de la pneumonie acquise en communauté (PAC) à l'urgence

Parmi les raisons pour lesquelles nous posons un diagnostic erroné de PAC jusqu'à 1/3 du temps à l'urgence, citons la pression exercée pour prendre des décisions de traitement et d'orientation précoces (en raison des « règles » relatives au délai d'administration des antibiotiques dans certaines juridictions), les attentes d'identifier un diagnostic définitif pour l'admission, l'absence fréquente de la triade classique de symptômes (toux, essoufflement et fièvre), les nombreux imitateurs de la pneumonie (IC et EP étant les plus critiques à identifier et à traiter), un **biais d'ancrage précoce**, le chevauchement dans la présentation clinique des IVRS viraux et de la pneumonie, les tests sanguins qui peuvent être trompeurs, la RxP qui est peu précise et l'absence d'indices de l'anamnèse ou d'examen physique dont le rapport de vraisemblance est suffisamment élevé pour modifier la probabilité de prétest de manière significative.

Pour améliorer la précision du diagnostic et éviter de prescrire trop d'antibiotiques, forcez-vous à prendre en compte les critères diagnostiques de la PAC : fièvre, symptômes respiratoires et signes d'infiltrats à l'imagerie. Portez une attention particulière à la fréquence respiratoire et à la saturation en oxygène - la grande majorité des patients atteints de PAC ont une fréquence respiratoire élevée et une SpO2 anormale, mais ne vous laissez pas tromper par le marathonnier - il peut maintenir des signes vitaux parfaitement normaux avec sa PAC.

### Rapports de vraisemblance (RV) des signes physiques en PAC

Les rapports de vraisemblance positifs les plus élevés des signes cliniques pour le PAC d'une méta-analyse de 2019 sont  $RR \geq 20$  (3,47), fièvre (3,21) et  $FC > 100$  (2,79). Des signes vitaux normaux associés à un examen pulmonaire normal ont une estimation sommaire  $RV^- = 0,10$  dans une méta-analyse de 2018. Les signes vitaux normaux seuls ont un  $RV^- = 0,18$  pour la PAC.

*Piège : Utiliser le diagnostic de « bronchite aiguë » chez les patients souffrant d'une maladie respiratoire virale, car il s'agit d'un terme non spécifique qui suscite l'attente des patients d'être traités par des antibiotiques pour une maladie virale.*

### Les tests sanguins pour le diagnostic et le pronostic de la PAC sont prometteurs d'un point de vue statistique mais ne sont généralement pas utiles d'un point de vue pratique

**GB**  $> 10\ 400/mm^3$  présente un  $RV^+ = 3,4$ ,  $RV^- = 0,52$  pour le PAC, mais des valeurs normales n'excluent pas une pneumonie et les GB ne sont pas inclus dans aucun des outils de décision pronostique. Des GB dans les extrêmes ( $<4$ ,  $>20$ ) peut avoir une signification pronostique.

Une CRP > 200 mg/L a un RV+ > 5, tandis que celle de < 75 mg/L a un RV- < 0,2. Cependant, la plupart des patients auront des valeurs entre ces extrêmes, auquel cas l'utilité diagnostique ou pronostique est faible.

La **procalcitonine** peut être un meilleur prédicteur de la positivité de l'hémoculture dans la PAC que la numération leucocytaire, la CRP et d'autres paramètres cliniques, elle peut réduire la prescription d'antibiotiques et a été utilisée pour aider à guider l'arrêt du traitement antibiotique. Cependant, la procalcitonine ne semble pas modifier de manière pragmatique l'exposition aux antibiotiques, la durée de séjour ou la mortalité à l'urgence. Nos experts recommandent de ne pas demander la procalcitonine à l'urgence.

L'**hypoglycémie** (glycémie < 70 mg/dL ou 3,89 mmol/L) à la présentation est associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours, même après ajustement pour d'autres variables, notamment les maladies comorbides et le score *Pneumonia Severity Index* (PSI).

Les lactates sont un meilleur prédicteur de la mortalité à 28 jours, de l'hospitalisation et de l'admission en soins intensifs que le CURB-65 chez les patients atteints de PAC à l'urgence.

### Indications de la RxP, précision, faux négatifs et faux positifs pour la PAC

Indications de la RxP chez les patients atteints de maladie respiratoire aiguë pour la PAC :

1. Au moins un signe vital anormal (Fièvre, tachycardie, RR > 20)
2. Deux parmi : diminution des bruits respiratoires, crépitations, absence d'asthme

### Conditions courantes pouvant entraîner une RxP faussement négative dans le cadre d'une PAC

- Déplétion volumique
- Neutropénie
- Emphysème
- Maladie précoce (12 premières heures)

### Trouvailles subtiles à la RxP qui passent souvent inaperçus dans les cas de PAC

- Signe de la silhouette
- Petit épanchement pleural
- Infiltrat rétrocardiaque

*Piège* : Supposer qu'un infiltrat pulmonaire non apical ne peut pas être une tuberculose pulmonaire aiguë.

### Indications de la tomодensitométrie thoracique en cas de suspicion de PAC

- L'évolution clinique n'est pas celle attendue (longue durée, aggravation malgré un traitement approprié)
- Infections récurrentes
- RxP avec des résultats atypiques
- Patients neutropéniques
- Immunosuppression importante

Bien que la tomодensitométrie thoracique puisse être plus précise que la RxP pour visualiser les lobes supérieurs/la scintillation, montrer l'œdème interstitiel des agents pathogènes atypiques, caractériser davantage l'infection nécrosante, la maladie multilobaire, l'empyème et

l'atteinte pleurale, il est rarement indiqué à l'urgence en cas de suspicion de PAC.

L'échographie au chevet réalisée par des opérateurs expérimentés est plus précise que la RxP pour la PAC, mais il est limité par le temps nécessaire à sa réalisation

Une méta-analyse de 2014 a conclu que, entre les mains d'opérateurs expérimentés, l'examen échographique a une sensibilité et une spécificité aussi élevées que 94 % et 96 %, respectivement. L'examen échographique peut offrir une modalité diagnostique alternative idéale chez les patients pédiatriques et les patients gravement malades chez qui il est difficile d'obtenir une RxP à 2 vues. Toutefois, pour les patients qui sont suffisamment stables pour se rendre au service de radiologie afin d'obtenir une radiographie pulmonaire à deux vues, le temps nécessaire pour effectuer une échographie pulmonaire au chevet peut être un facteur limitant.

### Indications des hémocultures en suspicion de PAC

Dans une étude cas-témoins portant sur 605 patients hospitalisés pour une PAC, l'établissement d'un diagnostic étiologique n'a pas influencé le choix de l'antibiothérapie, la durée de l'hospitalisation ou la mortalité. Les hémocultures ont un faible rendement global d'environ 6 à 9 % pour les PAC. Le choix de l'antibiotique est rarement modifié par rapport au traitement empirique standard à la suite des hémocultures, l'élargissement de l'antibiothérapie n'intervenant que dans 0,5 à 1,0 % des cas. Les lignes directrices recommandent de limiter les hémocultures aux cas de PAC :

- PAC sévère nécessitant une admission aux soins intensifs
- Preuve de septicémie
- Cirrhose, asplénie ou neutropénie
- Lésions cavitaires ou empyème sur la RxP

### Indications pour la coloration de Gram et les cultures d'expectoration en suspicion de PAC

Les patients atteints de PAC ne sont capables de produire un échantillon d'expectoration valide que dans 70 % des cas. La sensibilité de la coloration de Gram de l'expectoration varie de 15 à 69 % et la spécificité de 11 à 100 %. De nombreux patients âgés atteints de PAC ne sont pas en mesure de produire un échantillon adéquat.

Envisagez la coloration de Gram et les cultures d'expectoration pour les patients présentant :

- PAC sévère
- Patients intubés atteints de PAC
- Antécédents d'abus d'alcool, de maladie hépatique, de maladie pulmonaire, de leucopénie, d'infiltrats cavitaires, d'asplénie, d'épanchement pleural et voyage récent

### Les tests urinaires de Legionella et de Pneumococcus sont rarement indiqués à l'urgence

Une analyse rétrospective de 2009 sur la PAC à Legionella a révélé que 6 facteurs étaient des prédicteurs indépendants :

1. Fièvre (OR 1,67,  $p < 0,0001$ )
2. Absence d'expectorations (OR 3,67,  $p < 0,0001$ )
3. Hyponatrémie (OR 0,89,  $p = 0,011$ )
4. Lactates élevés (OR 1,003,  $p = 0,007$ )
5. CRP élevée (OR 1,006,  $p < 0,0001$ )
6. Thrombocytopénie (OR 0,991,  $p < 0,0001$ )

La légionellose peut se manifester à tout moment de l'année, mais la maladie est plus fréquente en été et au début de l'automne.

Dans une méta-analyse de 2009, la recherche d'antigènes dans les urines a montré une sensibilité globale de 74 % et une spécificité de 99 %, sur la base de données de qualité médiocre.

Dans les régions à faible prévalence, nos experts ne recommandent pas le dépistage urinaire de la Legionella à l'urgence, car il n'est pas rentable.

La recherche de l'antigène urinaire du pneumocoque à l'urgence n'est pas recommandée par nos experts car le traitement empirique couvre le Streptocoque pneumoniae.

## Recommandations sur les antibiotiques pour la PAC en Ontario

Consultez votre guide d'antibiothérapie local pour connaître les recommandations dans votre région

- Aucun facteur de risque pour le SARM ou le pseudomonas, hémodynamiquement stable, non-USI : amoxicilline ou doxycycline (en cas d'allergie à la pénicilline) ou amoxicilline-acide clavulanique (en cas de mauvaise hygiène buccale ou d'admission prévue en milieu hospitalier non-USI)
- Aucun facteur de risque pour le SARM ou le pseudomonas et sont hémodynamiquement instables, ou ont une admission en USI prévue, ou sont incapables de tolérer les antibiotiques oraux : Ceftriaxone IV
- Facteurs de risque de SARM : ajouter de la vancomycine ou du linézolide
- Facteurs de risque Pseudomonas : pipéracilline-tazobactam ou miropenem

La grande majorité des pneumonies sont causées par seulement 2 bactéries : *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Toutes les pneumonies à streptocoques et la plupart des gripes *Haemophilus* sont sensibles à la pénicilline ou à l'amoxicilline. Par conséquent,

l'antibiotique de première intention pour les patients atteints de PAC ne présentant pas de facteurs de risque de SARM ou de pseudomonas et qui sont stables sur le plan hémodynamique, d'après une étude Cochrane, est l'**amoxicilline 1g PO BID**.

Pour les patients présentant une véritable allergie à la pénicilline, la **doxycycline 100 mg PO** est l'antibiotique de première ligne recommandé pour les patients atteints de PAC. Elle a une bonne couverture atypique et un faible risque de C. diff.

L'**amoxicilline-acide clavulanique (Clavulin)** ne semble pas conférer une couverture supplémentaire contre le strep pneumo (car le mécanisme de résistance ne passe pas par la bêta-lactamase), mais elle peut être considérée comme une alternative à l'amoxicilline ou à la doxycycline chez les patients ayant une mauvaise hygiène buccale et chez les patients hospitalisés hors USI.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature autour de l'ajout d'**azithromycine** pour la couverture atypique. Un article paru en 2014 dans le JAMA suggère que le délai de stabilisation clinique favorise l'ajout d'azithromycine, mais qu'il n'y a pas d'avantage pour les résultats axés sur le patient. De même, les propriétés anti-inflammatoires souvent mentionnées de l'azithromycine ne confèrent pas de bénéfice pour les résultats orientés vers le patient. Dans les régions à forte prévalence de Legionella, chez les patients présentant des facteurs prédictifs (énumérés ci-dessus), il n'est pas déraisonnable de prescrire de l'azithromycine à l'urgence.

Les **fluoroquinolones** ne doivent pas être un traitement de première ou même de deuxième intention. Les effets indésirables graves comprennent :

- Tendinopathie
- Interactions médicamenteuses multiples
- Traitement partiel de la tuberculose entraînant un retard de diagnostic
- Risque de dissection aortique

## Les antibiotiques oraux sont aussi efficaces que les antibiotiques IV pour la plupart des PAC

Il est recommandé d'administrer des antibiotiques PO plutôt que IV à la grande majorité des patients à l'urgence présentant une PAC ou une suspicion de PAC. Au moins 9 ECR ne montrent aucun avantage clinique des antibiotiques IV par rapport aux antibiotiques PO pour la PAC. La biodisponibilité de presque tous les antibiotiques couramment utilisés dans le traitement de la PAC est comparable, qu'ils soient administrés IV ou PO. De plus, les antibiotiques IV ont un taux plus élevé d'effets secondaires et sont plus longs à administrer.

Les antibiotiques IV tels que la Ceftriaxone sont indiqués chez les patients atteints de PAC qui :

- sont hémodynamiquement instables
- ont une admission prévue aux soins intensifs
- sont incapables de tolérer l'administration PO

## Le SARM est en baisse mais doit être envisagé pour les patients à risque

Un traitement empirique à la vancomycine ou au linézolide pour le SARM a été recommandé dans les lignes directrices 2011 de l'IDSA pour le SARM chez les patients hospitalisés atteints de PAC grave définie par l'un des éléments suivants :

- Nécessité d'être admis aux soins intensifs
- Infiltrats nécrosants ou cavitaires
- Empyème

Cependant, la prévalence du SARM depuis 2011 est en baisse, deux études de 2016 ayant trouvé une prévalence de seulement 0,7 à 3 %.

Le dépistage nasal du SARM est peu utile compte tenu de la faible prévalence de la PAC à SARM et de la faible valeur prédictive positive du test. Une méta-analyse de 22 études portant sur 5243 patients a révélé que le dépistage nasal avait une sensibilité regroupée de 70,9%, une spécificité de 90,3%, une valeur prédictive positive (VPP) de 44,8% et une valeur prédictive négative (VPN) de 96,5% pour la pneumonie à SARM.

## Indications pour une couverture antibiotique étendue contre *Pseudomonas* dans les PAC

Envisager d'élargir la couverture antibiotique pour couvrir *Pseudomonas* avec la pipéracilline-tazobactam, le méropénème ou la ciprofloxacine dans le cadre de :

- Poumons structurellement anormaux
  - Fibrose kystique
  - Bronchiectasie
  - Trachéotomie
- Choc septique
- Antibiotiques à large spectre pendant > 7 jours au cours du dernier mois
- Hospitalisation pendant >1 jour au cours des 3 derniers mois
- Immunosupprimés (chimio, stéroïdes chroniques)
- Résident d'une résidence pour personnes âgées dont l'état fonctionnel est médiocre

## Il n'est pas nécessaire de fournir une couverture antimicrobienne pour les anaérobies en suspicion de PAC à l'urgence

Même dans le cas d'une véritable pneumonie par aspiration, les organismes en cause sont habituellement sensibles aux bêta-

lactamines (ceftriaxone). Il n'est pas nécessaire d'ajouter du métronidazole ou de la clindamycine.

### Durée du traitement antibiotique de 5-7 jours pour les PAC non compliquées est suffisante

Pour une PAC non compliquée, 5 à 7 jours d'antibiotiques sont suffisants. Les cas plus complexes impliquant des patients immunodéprimés et ceux présentant une maladie pulmonaire structurelle bénéficieront probablement d'un traitement plus long. Une méta-analyse d'études comparant des durées de traitement de 7 jours ou moins à des durées de 8 jours ou plus n'a montré aucune différence dans les résultats et des études prospectives ont montré que 5 jours de traitement sont aussi efficaces que 10 jours et 3 jours sont aussi efficaces que 8.

### Échec du traitement =fièvre persistante 4 à 5 jours après le début du traitement et absence d'amélioration subjective du patient en 72h

Nos experts définissent l'échec du traitement par l'absence de défervescence dans les 4 à 5 jours et l'absence d'amélioration subjective du patient dans les 72 heures. L'amélioration radiographique peut prendre des semaines et n'est donc pas fiable.

### Les stéroïdes peuvent être bénéfiques chez les patients atteints PAC

Les stéroïdes sont censés freiner la réponse inflammatoire dans la PAC, réduire la fréquence du syndrome de détresse respiratoire aiguë et diminuer la durée de la maladie. Une revue systématique et une méta-analyse ont suggéré que les stéroïdes réduisent le besoin de ventilation

mécanique et le taux de syndrome de détresse respiratoire aiguë de 5% avec un NNT=20. Cependant il y a d'autres études de haute qualité non revues dans la méta-analyse qui ne montrent aucun bénéfice. Les lignes directrices du SCCM/ESICM et le consensus d'experts semblent favoriser la réservation des stéroïdes aux personnes atteintes de PAC grave et à celles qui prennent des stéroïdes de façon chronique.

Les doses des stéroïdes sont les suivantes :

- Dexaméthasone 10mg IV
- Méthylprednisolone 40 mg IV
- Hydrocortisone 50 mg IV

### Réanimation du patient atteint de PAC et choc septique

**Choix et volume des fluides** : Sur la base des essais SALT-ED et SMART, la plupart des experts s'entendent pour dire que le LR est le fluide de choix chez les patients en choc septique. Alors qu'une réanimation liquidienne massive peut aggraver l'hypoxémie, l'insuffisance respiratoire et précipiter la nécessité d'une intubation, une réanimation insuffisante peut aggraver les lésions organiques. Viser une TAM  $\geq 65$  est un objectif raisonnable en plus des signes physiques de perfusion des organes terminaux tels que le débit urinaire et un état de conscience normal.

**Indications et timing de la norépinéphrine** : Sur la base de l'essai CENSER, il est raisonnable de commencer la norépinéphrine périphérique dès que la TAM  $< 65$  et/ou qu'il y a des signes de mauvaise perfusion des organes ; l'essai suggère que la norépinéphrine précoce en plus de la réanimation liquidienne entraîne moins d'œdème pulmonaire cardiogénique, et peut-être une mortalité plus faible.

**Le rôle du VNIPP dans les PAC sévères** : Alors que la VNI empêche théoriquement les patients atteints de PAC d'évacuer les sécrétions et le bouchon de mucus, il peut être utilisé pendant de courtes périodes comme un pont vers l'intubation, et peut être particulièrement utile

chez ceux qui ont une EAMPOC concomitante, où les preuves sont claires pour un bénéfice clinique.

**Le rôle de la lunette nasale à haut débit (LNHD) dans la PAC sévère :** l'essai FLORALI a suggéré que la lunette nasale à haut débit peut améliorer la survie à 90 jours ainsi que la dyspnée subjective et la gêne respiratoire à une heure, par rapport au ventimasque et au BiPAP chez les patients atteints de PAC sévèrement hypoxique. L'étude a également montré que la LNHD n'est pas inférieure au ventimasque et au BiPAP pour réduire le besoin d'intubation. On pense que la LNHD réduit le travail respiratoire avant l'épuisement respiratoire.

### Pneumonia Severity Index (PSI) : l'outil de stratification du risque de choix pour les PAC

Le PSI est plus sensible que le SMART-COP et beaucoup plus sensible que le CURB-65 pour déterminer quels patients devront être admis en soins intensifs, tout en offrant une sensibilité égale pour la mortalité liée à la PAC en général. Bien que le CURB-65 ait une spécificité plus élevée pour la PAC que le PSI, nos experts recommandent le PSI comme outil de choix pour la stratification du risque.

#### Problèmes liés au PSI

- Le PSI peut sous-estimer la gravité de la pneumonie chez des patients jeunes et en bonne santé
- Le PSI n'inclut pas les conditions psychosociales ou les déficiences cognitives qui peuvent empêcher le congé de l'urgence
- Tout patient > 50 ans est automatiquement classé dans la classe de risque 2, ce qui peut exagérer le risque

Notez que tous les outils de stratification du risque de PAC reposent sur des analyses sanguines et ne s'appliquent donc pas aux personnes suffisamment bien portantes pour ne pas subir d'analyses de laboratoire.

### Critères IDSA/ATS validés pour l'admission à l'USI

Les patients présentant 3 critères ou plus peuvent bénéficier d'une admission à l'USI :

- Fréquence respiratoire >29 /min
- Hypotension nécessitant une réanimation volumique
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250 (patients nécessitant >3 litres d'oxygène)
- Température < 36°C
- Confusion
- Infiltrats multilobaires
- urée >20 mg/dL
- Globules blancs <4 000/mm<sup>3</sup>
- Plaquettes <100 000/mm<sup>3</sup>

En outre, la pneumonie multilobaire est un facteur de risque indépendant d'augmentation de la mortalité dans les PAC.

### Critères de congé pour les soins ambulatoires chez les patients atteints de PAC

Score PSI	Risque	
< 70	Bas risque	Traitement ambulatoire
71-90	Bas risque	Traitement ambulatoire vs admission pour observation

Certains experts recommandent un score de zéro pour le CURB-65 comme critère de soins ambulatoires, mais le CURB-65 a été validé comme outil de prédiction de la mortalité, et n'a pas été conçu pour déterminer l'orientation. Nos experts recommandent les critères minimaux suivants pour les soins ambulatoires de la PAC :

- RR<24

- SpO2  $\geq$ 92%
- État de conscience normal
- Capable de tolérer des apports PO
- Soutien psychosocial

Une SpO2 < 92 % est associée à des événements indésirables majeurs chez les patients ambulatoires atteints de PAC.

### Points à retenir

- Nous posons souvent un mauvais diagnostic de PAC. Pour nous aider à poser de meilleurs diagnostics, pensez aux critères de diagnostic (fièvre, symptômes respiratoires et signes d'infiltration à l'imagerie) et prêtez attention à la fréquence respiratoire et à la SpO2 - la grande majorité des patients atteints de PAC ont une fréquence respiratoire élevée et une SpO2 anormale, mais ne vous laissez pas tromper par le marathonien - il peut maintenir des signes vitaux parfaitement normaux malgré sa PAC
- Toutes les toux ne sont pas des CAP. Pensez au différentiel afin de ne pas surdiagnostiquer une PAC et ne pas passer à côté d'autres diagnostics importants.
- Les patients qui arrivent à l'urgence avec une toux ne nécessitent pas tous une RxP. Les indications d'une RxP sont : un signe vital anormal (fièvre, tachycardie, RR>20) et 2 de : bruits respiratoires diminués, crépitants ou l'absence d'asthme. Si vous demandez une RxP, n'oubliez pas qu'elle peut être normale ou presque normale au début de l'évolution clinique et chez les patients gravement déshydratés ou immunodéprimés. Envisagez le diagnostic différentiel lorsque vous voyez un infiltrat - ne vous contentez pas de supposer qu'il s'agit d'une PAC
- La procalcitonine a peu ou pas de rôle à jouer à l'urgence, mais peut être utile à l'équipe hospitalière pour prédire le pronostic

et la durée du traitement. Bien que les GB ne soient généralement pas révélateurs, les valeurs extrêmes peuvent aider à stratifier le risque

- Pour la PAC septique, envisagez la LNHD et/ou la VNI comme pont vers l'intubation ; la réanimation liquidienne nécessite un équilibre délicat de considérations - ne vous contentez pas d'injecter quelques litres de cristalloïde, mais veillez en même temps à ne pas sous-réanimer. Commencez tôt l'administration de norépinéphrine périphérique chez les patients avec PAC en choc septique - dès que TAM <65
- Pour le choix des antibiotiques, consultez votre biogramme local. En Ontario, le traitement ambulatoire de première intention recommandé pour le PAC est actuellement l'amoxicilline 1g po BID. Le traitement de première intention recommandé pour les patients hospitalisés (hors USI) est actuellement l'amoxicilline-clavulanate 875mg/125mg PO BID ou la ceftriaxone 1g IV q24h. L'ajout de l'azithromycine de façon empirique ne devrait être envisagé que de juin à octobre pour couvrir la Légionelle, le SARM uniquement pour les personnes à risque (la prévalence est en baisse) et la couverture des pseudomonades uniquement chez les patients à risque. Les antibiotiques oraux sont aussi efficaces que les antibiotiques IV pour la majorité des patients atteints de PAC
- La durée recommandée du traitement pour la plupart des PAC est de 5 à 7 jours. Il faut connaître les exceptions
- Le PSI est l'outil de choix pour la stratification du risque. Les patients à faible risque aptes à quitter l'urgence doivent être définis par un PSI  $\leq$  70 et une SpO2 > 92 % à l'air ambiant. Un PSI >130 est un critère d'admission aux soins intensifs.

### Références

1. Ruiz-gonzález A, Utrillo L, Bielsa S, Falguera M, Porcel JM. The Diagnostic Value of Serum C-Reactive Protein for Identifying Pneumonia in Hospitalized Patients with Acute Respiratory Symptoms. *J Biomark*. 2016;2016:2198745.
2. Htun TP, Sun Y, Chua HL, Pang J. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Sci Rep*. 2019;9(1):7600.
3. Marchello, C et al. Signs and symptoms that rule out community-acquired pneumonia in outpatient adults: a systematic review and meta-analysis. *JABFM*. 2018; 32;2;234-247.
4. Mortensen EM, Garcia S, Leykum L, Nakashima B, Restrepo MI, Anzueto A. Association of hypoglycemia with mortality for subjects hospitalized with pneumonia. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):239-243.
5. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al.; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138(1):121-129.
6. 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;174(1):84-93.
7. Chen YX, Chun-Shen L. Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: a cohort study. *Thorax* 2015;1-7.
8. Ebell MH. Predicting pneumonia in adults with respiratory illness. *Am Fam Physician*. 2007;76(4):560-2.
9. McNally, M., Curtain, J., O'Brien, K. K., Dimitrov, B. D. & Fahey, T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 60, e423-433, doi:10.3399/bjgp10X532422 (2010).
10. Majumdar, S. R., Eurich, D. T., Gamble, J. M., Senthilselvan, A. & Marrie, T. J. Oxygen saturations less than 92% are associated with major adverse events in outpatients with pneumonia: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis* 52, 325-331, doi:10.1093/cid/ciq076 (2011).
11. Holter, J. C. et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 15, 64, doi:10.1186/s12879-015-0803-5 (2015).
12. Jain, S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 373, 415-427, doi:10.1056/NEJMoa1500245 (2015).
13. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Örtqvist Å. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002;34:873-879.
14. Pakhale, S. et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD002109, doi:10.1002/14651858.CD002109.pub4 (2014).
15. Staub LJ, Mazzali biscoaro RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med*. 2019;56(1):53-69.
16. Gadsby, N. J. et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 62, 817-823, doi:10.1093/cid/civ1214 (2016).
17. Postma, D. F. et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372, 1312-1323, doi:10.1056/NEJMoa1406330 (2015).
18. Garin, N. et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med* 174, 1894-1901, doi:10.1001/jamainternmed.2014.4887 (2014).
19. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1364-1376.
20. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. *Staphylococcus aureus* Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016;63(3):300-9.
21. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
22. Siemieniuk, R. A. et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 163, 519-528, doi:10.7326/M15-0715 (2015).
23. Li, J. Z., Winston, L. G., Moore, D. H. & Bent, S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 120, 783-790, doi:10.1016/j.amjmed.2007.04.023 (2007).
24. Dimopoulos, G. et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 68, 1841-1854 (2008).
25. Choudhury, G. et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17, 1852-1858, doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03542.x (2011).

26. Avdic, E. et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 54, 1581-1587, doi:10.1093/cid/cis242 (2012).
27. Uranga, A. et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*, doi:10.1001/jamainternmed.2016.3633 (2016).
28. Burnham JP, Kakol MK, Vazquez Guillamet MC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Screening Adds Limited Value to the Choice of Empiric Antibiotics in Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019;68(7):1251.
29. Welker JA et al. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch Intern Med* 2008 Feb 25; 168:351.
30. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2014;371:1619-28.
31. Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:157-64.
32. Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:519-28.
33. Chalmers JD. Corticosteroids for community-acquired pneumonia: a critical view of the evidence. *Eur Respir J* 2016;48:984-6.
34. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2014;15:50. 33.
35. Chen YX, Chun-Shen L. Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: a cohort study. *Thorax* 2015;1-7.
36. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(S2):S27-72.
37. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, et al. Clinical predictors for *Legionella* in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med*. 2009;9:4.
38. Aujesky D, Fine MJ. The Pneumonia Severity Index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47:S133-9.
39. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47(3):375-84.
40. Lee M, Oh J, Kang C, et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia. *Infect Chemother*. 2018;50(2):160-198.
41. Cretikos M, Bellomo R, Hillman K, Chen J, Finfer S, Flabouris A. Respiratory rate: the neglected vital sign. *Med J Aust*. 2008;188(11):657-659.
42. Chalmers J, Taylor J, Mandal P, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic 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(6):503-511.
43. Williams J, Greenslade J, Chu K, Brown A, Lipman J. Utility of community-acquired pneumonia severity scores in guiding disposition from the emergency department: Intensive care or short-stay unit? *Emerg Med Australas*. 2018;30(4):538-546.
44. Frat JP, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *NEJM*. 2015. 372(23):2185-2196.
45. Pastores S, Annane D, Rochwerger B, Corticosteroid G. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):474-477.
46. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11-8
47. Abers MS, Musher DM. Clinical prediction rules in community-acquired pneumonia: lies, damn lies and statistics. *QJM* 2014;107:595-6.
48. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120: 783-90.
49. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004;20:555-63. [Erratum, *Curr Med Res Opin* 2004;20:967.]
50. 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.
51. Fine MJ. et. al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):243-50.
52. Shah BA, et. al. Validity of Pneumonia Severity Index and CURB-65 Severity Scoring Systems in Community Acquired Pneumonia in an Indian Setting. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2010;Vol.52.tgfr

