

Prise en charge des Infections des Voies Respiratoires Basses de l'Adulte - 2009



Christian Chidiac

Maladies Infectieuses et Tropicales, COREVIH 69

Hôpital de La Croix Rousse, Lyon, France

INSERM U851, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

christian.chidiac@chu-lyon.fr

L'Antibiotique Idéal pour les Infections des VRB

- Large spectre :
 - cocci à Gram +
 - bacilles à Gram –
 - atypiques et apparentés
- Résistance à l'hydrolyse enzymatique bactérienne
- Bonne diffusion dans les tissus respiratoires et l'expectoration
- Rapports des concentrations **tissulaires/CMI** et **sériques/CMI** élevés vis-à-vis des cibles :
 - *S. pneumoniae*
- Facilité d'administration : bonne observance
- Pas de dosage sub-optimal (résistance)
- Profil de tolérance et sécurité convenable

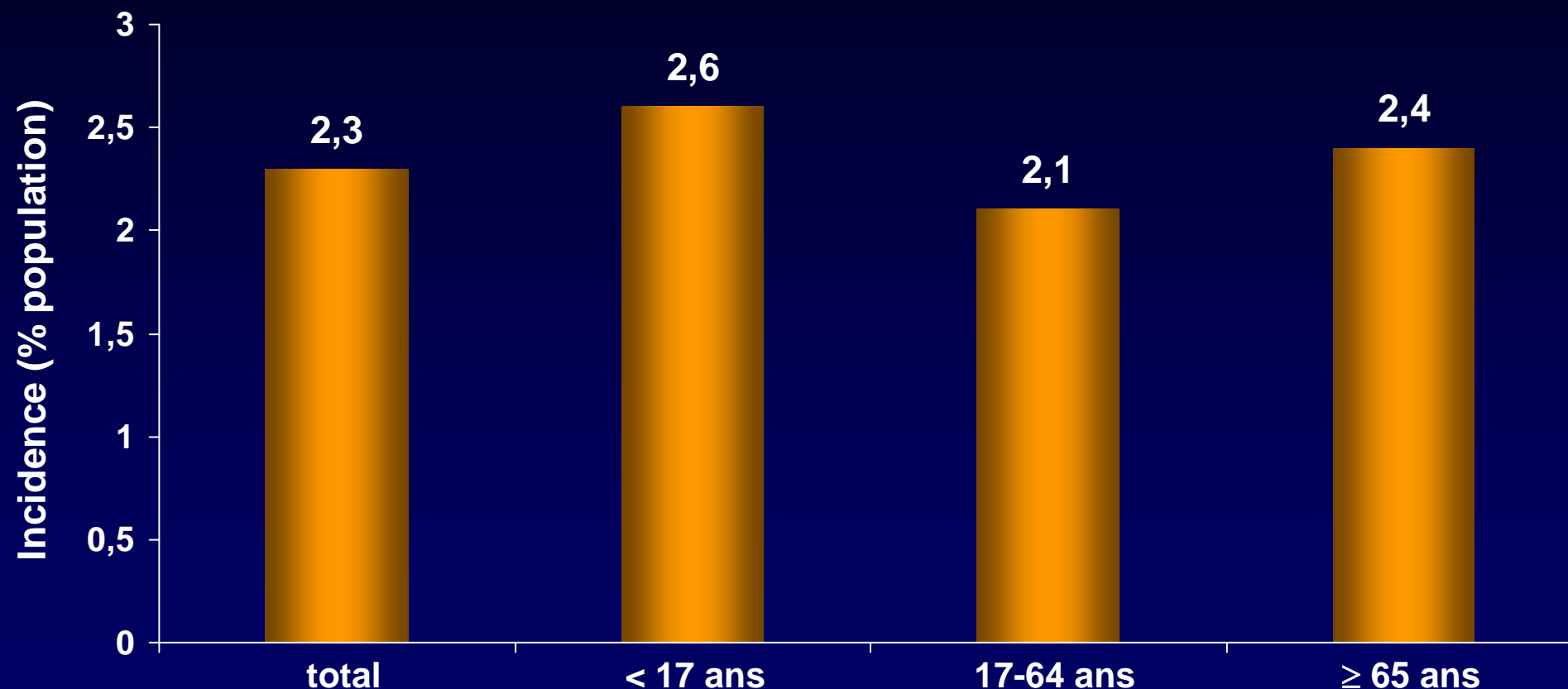
Autres Questions

- L'amoxicilline est-elle toujours indiquée en cas de pneumonie à *S. pneumoniae* ?
- Faut-il croire les microbiologistes ?
- Faut-il associer un macrolide à une bétalactamine en cas de pneumonie bactériémique à pneumocoque ?
- Des AMM et des RCP incongrus :
Recommandations de Bonnes Pratiques

Pneumonie Aigue Communautaire

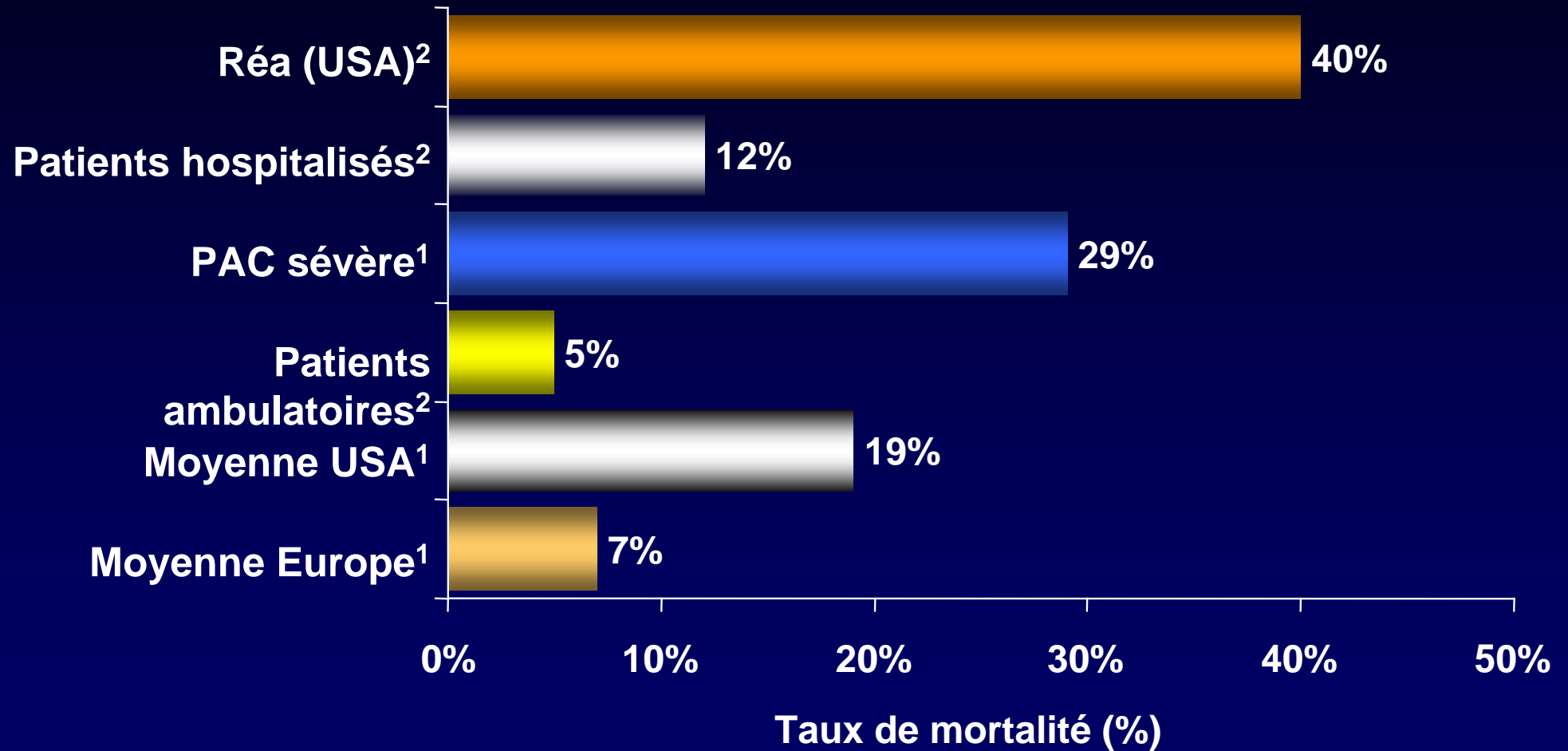
(PAC)

Incidence Annuelle des PAC dans la Population Générale : Enquête US 1988-94



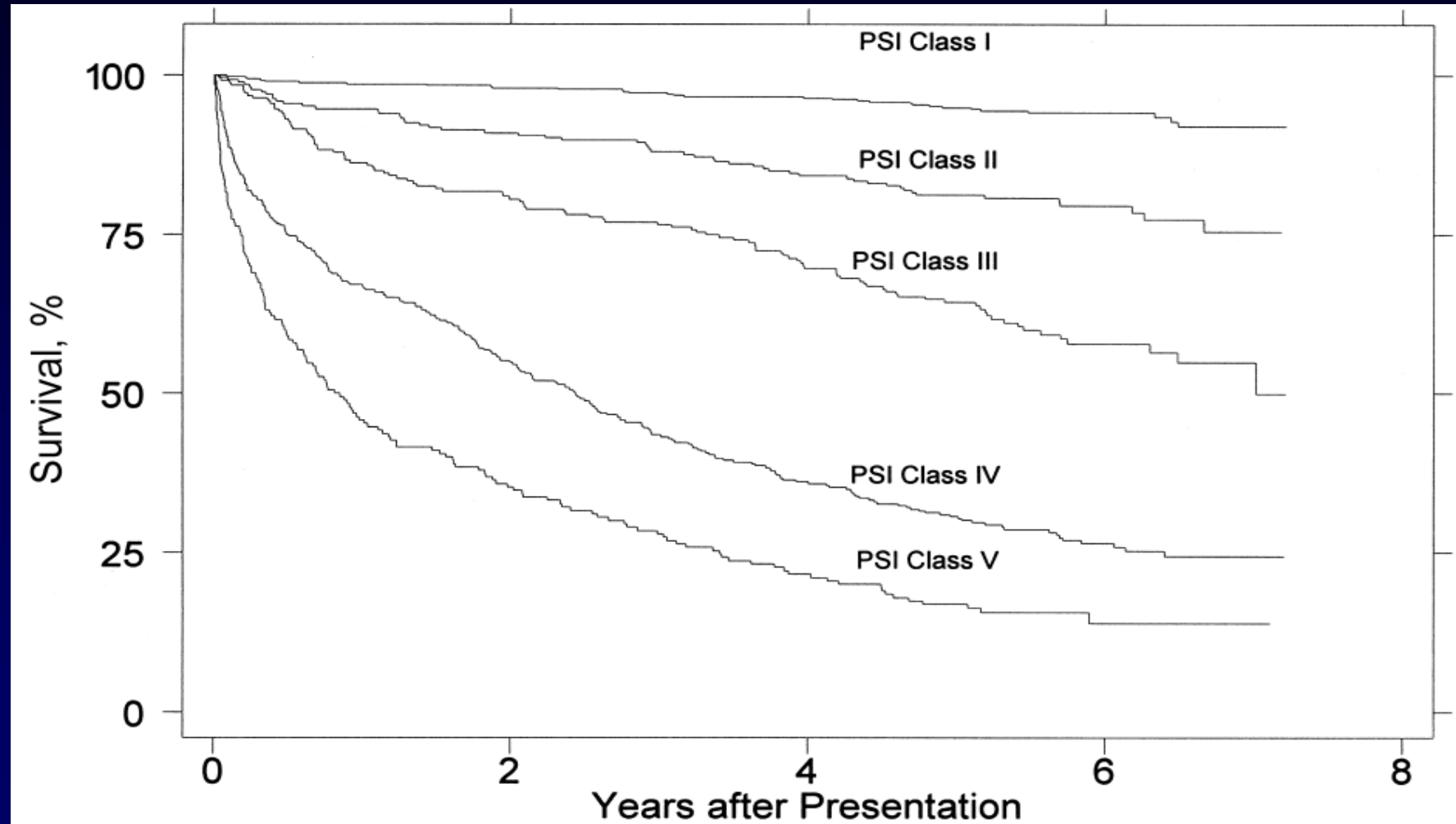
National Center for Health Statistics. *Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 1995.5

Mortalité et PAC

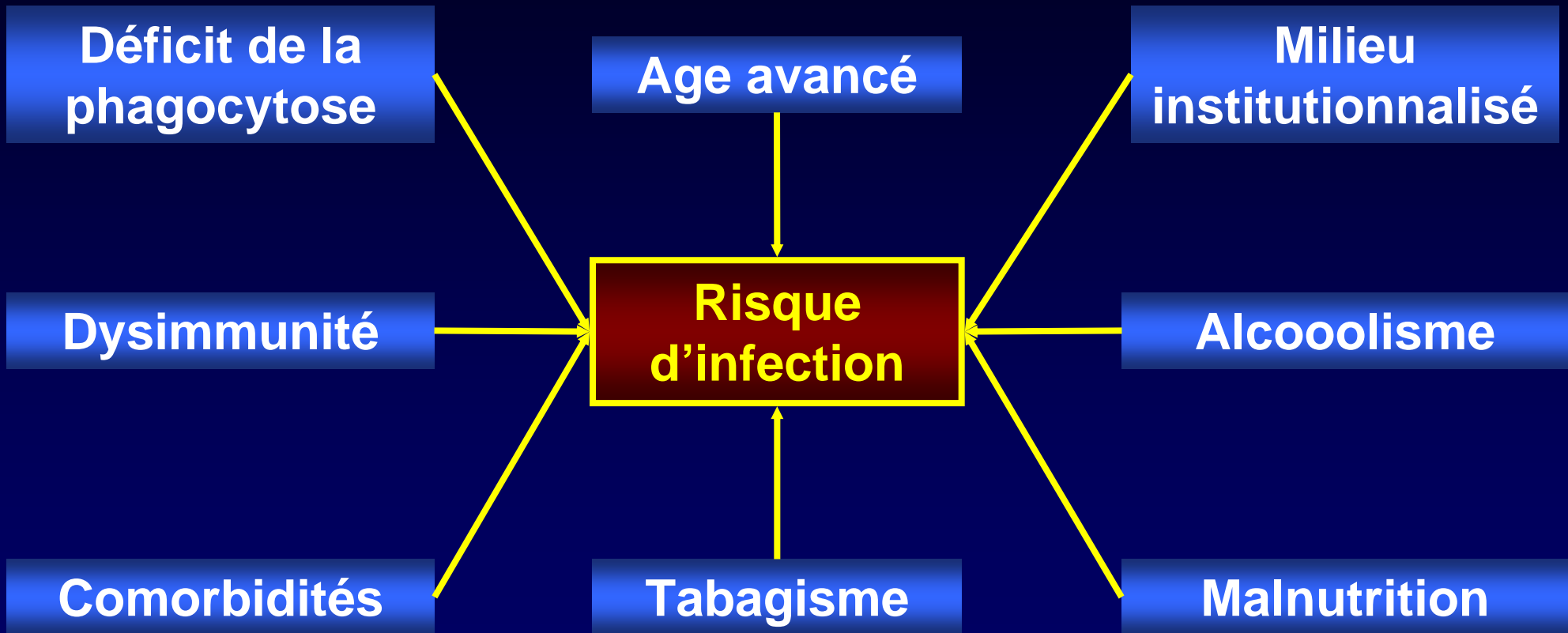


¹Huchon G. Eur Respir Rev. 1998;8:391-26 et ²ATS. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.

Mortalité à Long Terme selon le Score de Sévérité Initial (PSI Index, Fine)



Facteurs de Risque Liés à l'Hôte



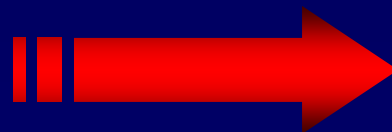
Hospitalisation

Qui, Quand, Comment ?

Critères Décisionnels d'Hospitalisation au Cours des PAC

- **LE PATIENT A T IL PLUS DE 50 ans ?**
- **EXISTE T IL UNE des comorbidités suivantes ?**
 - Maladie néoplasique
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - Maladie cérébrovasculaire
 - Maladie rénale
 - Maladie hépatique
- **EXISTE T IL UNE des anomalies suivantes à l'examen clinique ?**
 - Atteinte des fonctions supérieures
 - Fréquence cardiaque ≥ 125 /mn
 - Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn
 - TA systolique < 90 mm Hg
 - Temp $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $> 40^{\circ}\text{C}$

**Si oui, envisager
hospitalisation**



**Calculer score
de Fine**

Calcul du Score de Fine

Facteurs démographiques

Hommes

Points

Age

Femmes

Age – 10

Vie en institution

+ 10

Comorbidités

Maladie néoplasique

+ 30

Maladie hépatique

+ 20

Insuffisance cardiaque congestive

+ 10

Maladies cérébrovasculaire

+ 10

Maladie rénale

+ 10

Calcul du Score de Fine

Données de l'examen physique

| | |
|---|------|
| Atteinte des fonctions supérieures | + 20 |
| Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn | + 20 |
| TA systolique < 90 mm Hg | + 20 |
| Température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$ | + 15 |
| Fréquence cardiaque ≥ 125 /mn | + 10 |

Données biologiques et radiologiques

| | |
|-------------------------------|------|
| pH artériel $< 7,35$ | + 30 |
| Urée ≥ 11 mmol/l | + 20 |
| Na < 130 mmol/l | + 20 |
| Glycémie ≥ 14 mmol/l | + 10 |
| Hématocrite $< 30\%$ | + 10 |
| PaO ₂ < 60 mm Hg | + 10 |
| Épanchement pleural | + 10 |

Score de Fine

| Classe | Points | Mortalité |
|--------|-----------|-------------|
| II | ≤ 70 | 0,6 - 0,7 % |
| III | 71 - 90 | 0,9 - 2,8 % |
| IV | 91 - 130 | 8,2 - 9,3 % |
| V | > 131 | 27 - 31 % |

Score de la BTS

CURB 65

Confusion

Urea > 7 mmol/l

Respiratory rate \geq 30/min

Blood pressure:

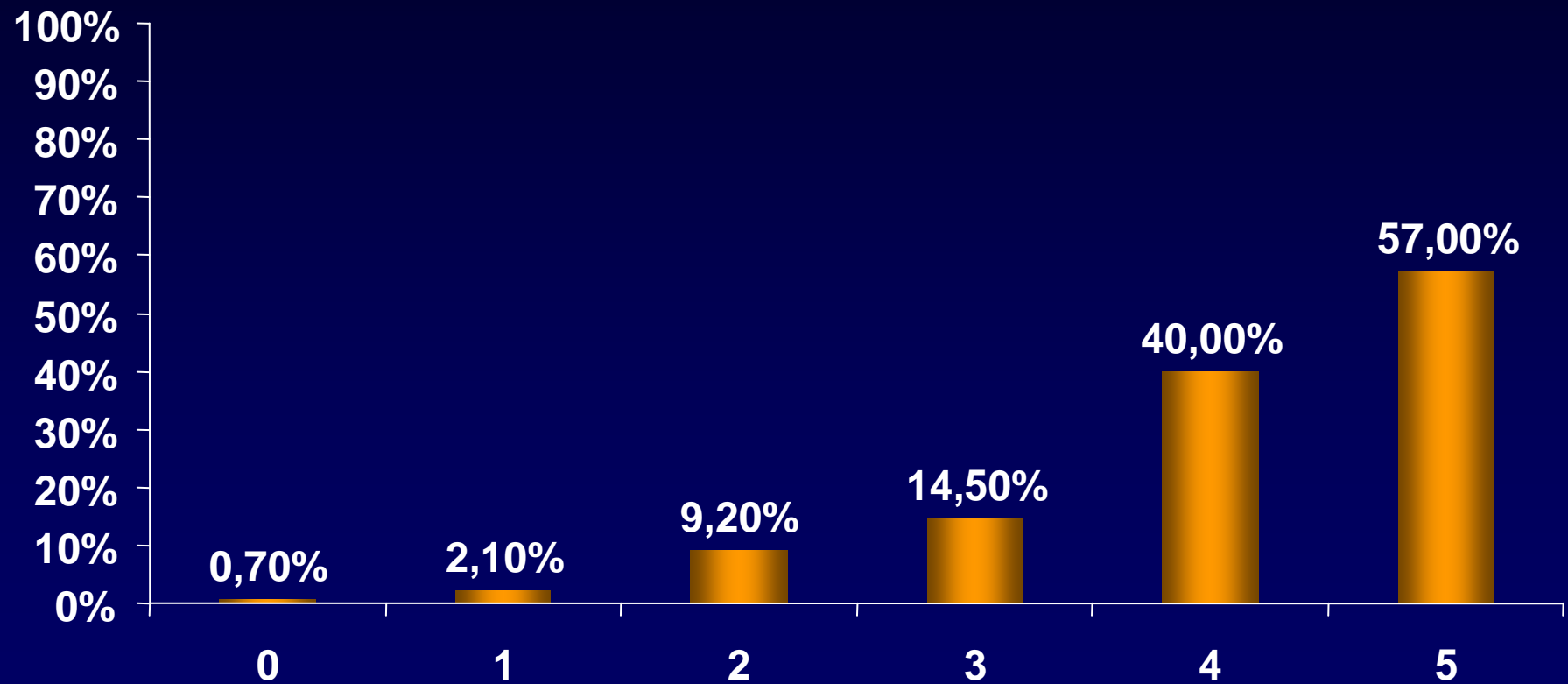
TAs < 90 mmHg

or TAd \leq 60 mmHg

65 Age \geq 65

Risque de mortalité
Multiplié par 36
Si présence
d'au moins 2
de ces 4 facteurs

CURB65 : Mortalité à J30 selon le Nombre de Facteurs



Score CRB 65

C Mental **C**onfusion

R **R**espiratory rate $\geq 30/\text{min}$

B **B**lood pressure :
TAs $< 90 \text{ mmHg}$
or TAd $\leq 60 \text{ mmHg}$

65 Age ≥ 65

Score utilisable en ville

0 critère : traitement
ambulatoire possible

≥ 1 critère : évaluation à
l'hôpital

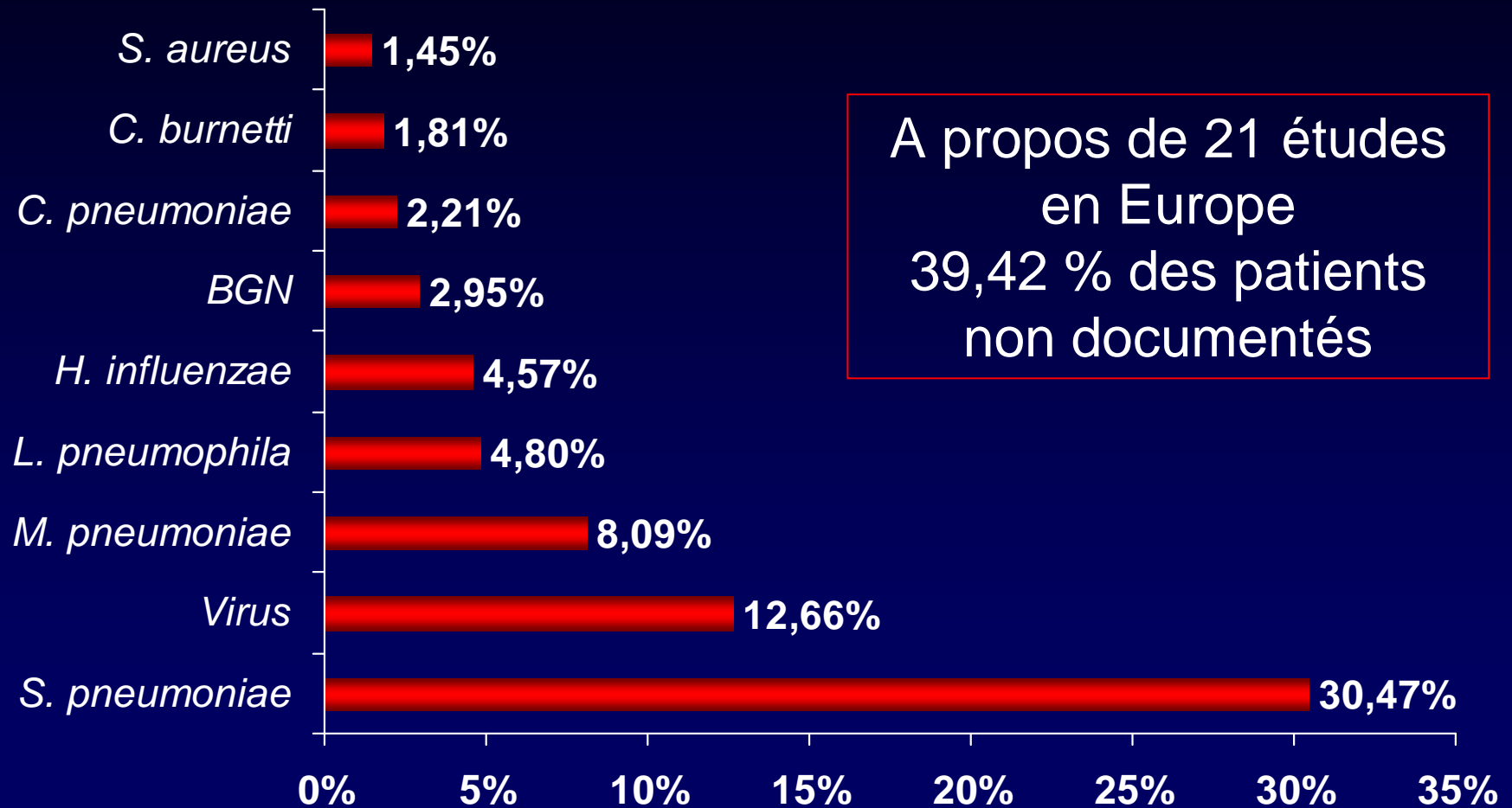
Score de l'IDSA/ATS (Révision 2007)

- Admission directe en USI
 - **Un** critère majeur :
 - Choc septique nécessitant vasopresseurs
 - Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant intubation
- Admission en USI ou unité de soins continus avec surveillance intensive
 - **Trois** des neuf critères mineurs
 - Fréquence respiratoire $\geq 30/\text{mn}$
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
 - Atteinte multilobaire
 - Confusion/désorientation
 - Urémie
 - Leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$
 - Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Hypothermie $< 36^\circ\text{C}$
 - Hypotension nécessitant remplissage « intensif »

PAC

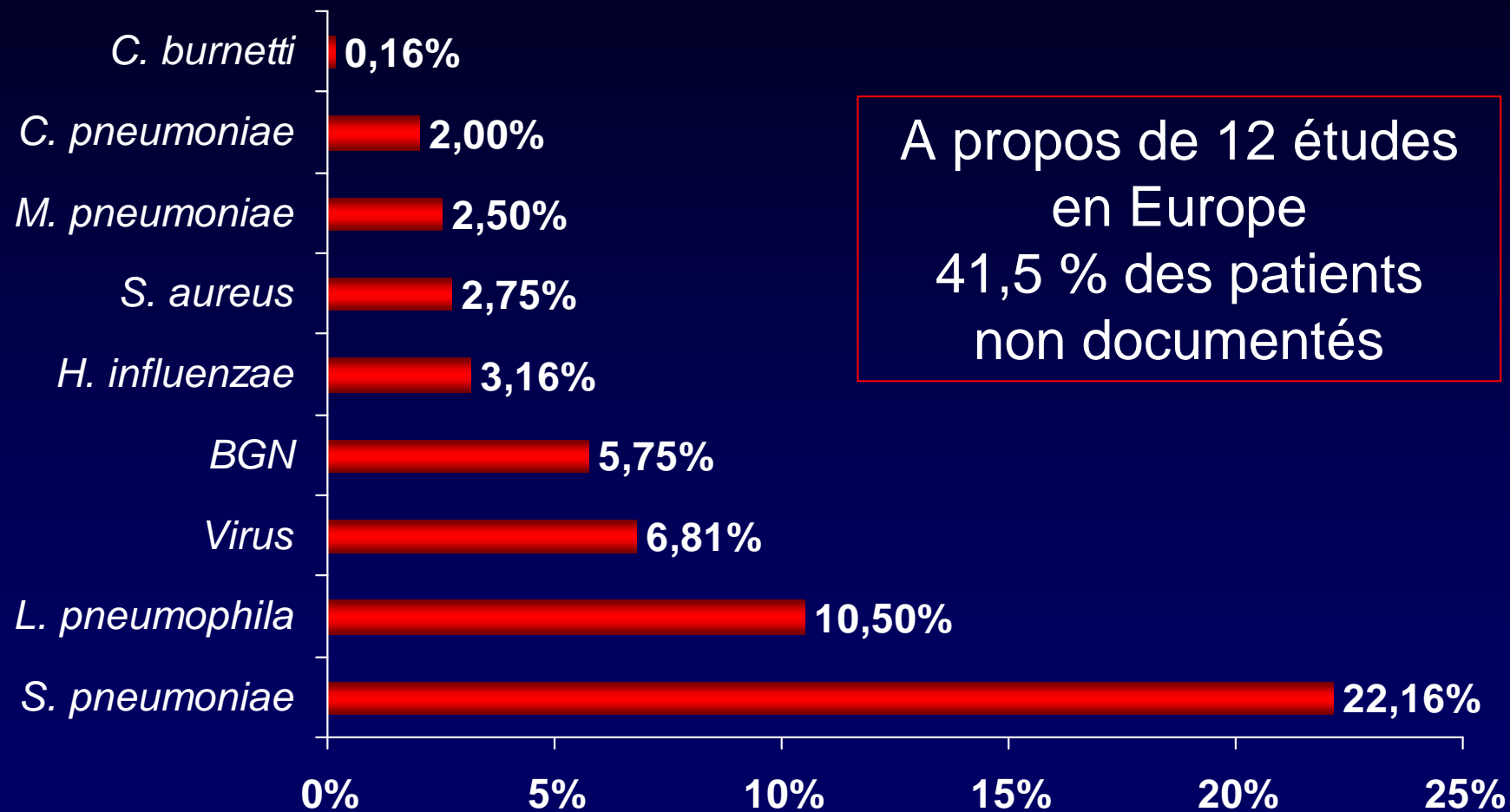
Aspects microbiologiques

PAC : Adulte Ambulatoire en Europe



D'après Huchon G Eur Resp R. 1998 ;57 :281-316

PAC Sévère Adulte Hospitalisé en Europe



D'après Huchon G Eur Resp R. 1998 ;57 :281-316

PAC : Étiologies

| | Ambulatoire | Médecine | Réanimation |
|----------------------|-------------|----------|-------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | + | + | + |
| <i>S. aureus</i> | | | + |
| <i>M. pneumoniae</i> | + | + | |
| <i>C. pneumoniae</i> | + | + | |
| <i>Legionella sp</i> | | + | + |
| <i>H. influenzae</i> | + | + | |
| BGN | | | + |
| Virus | + | + | |

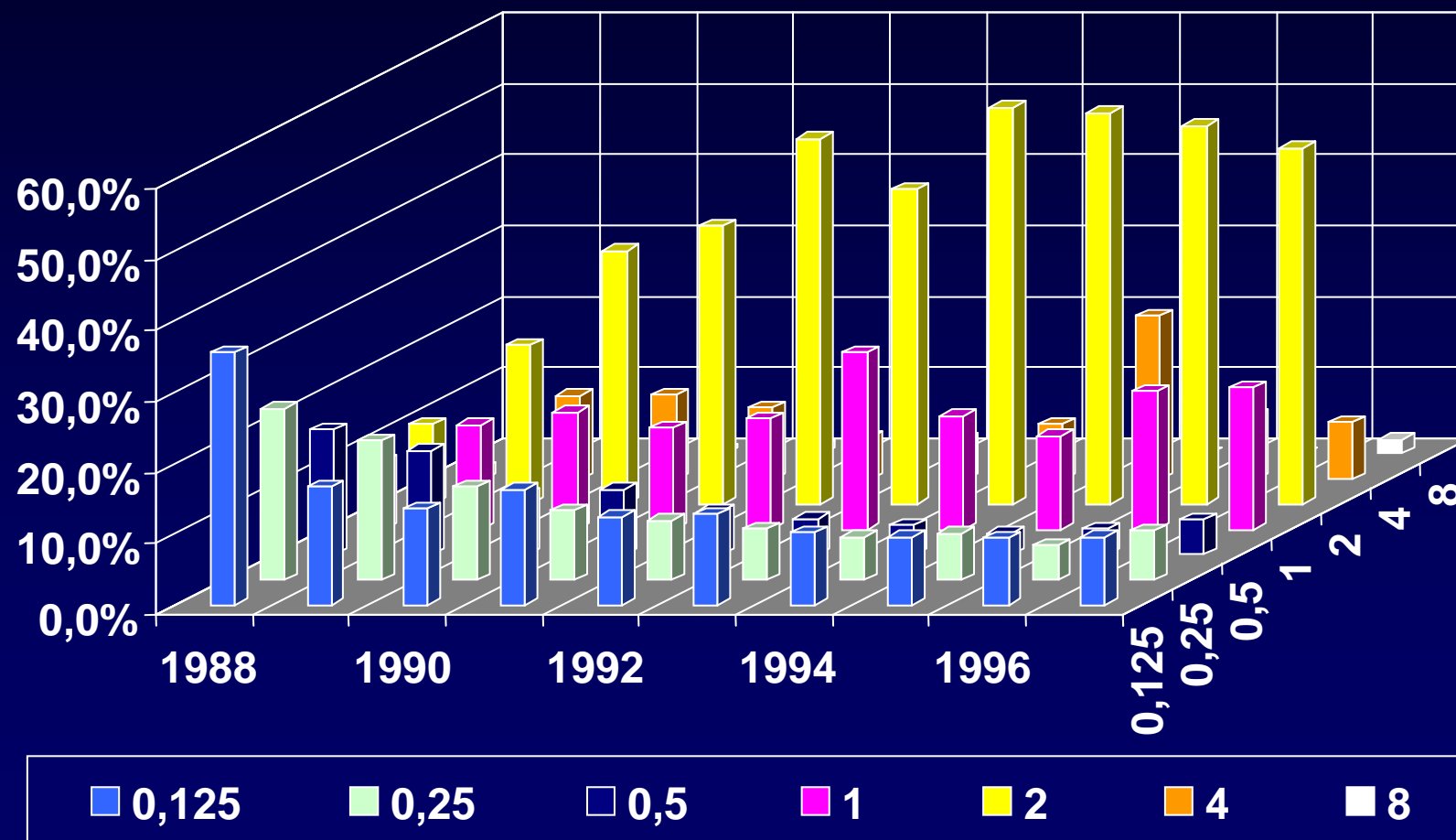
Sensibilité *in vitro*

S. pneumoniae : CMI critiques ($\mu\text{g/mL}$)

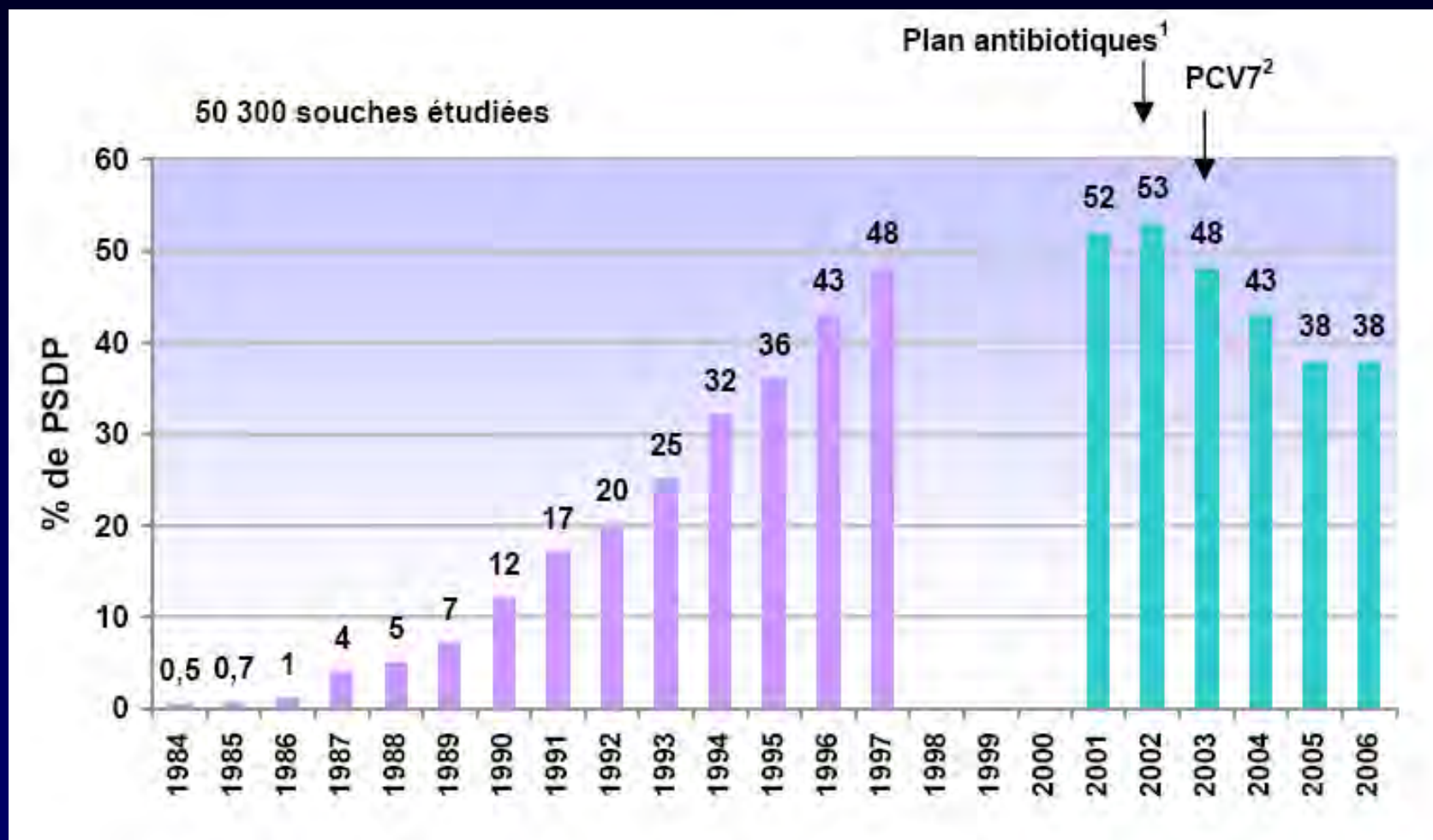
| β -lactamine | CMI critiques* | |
|--------------------|----------------|-------|
| | S | R |
| Pénicilline | $\leq 0,06$ | > 1 |
| Amoxicilline | $\leq 0,5$ | > 2 |
| Céfotaxime | $\leq 0,5$ | > 2 |

*Ca-SFM 2005

S. pneumoniae de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline G (CMI < 0,125 mg/l)

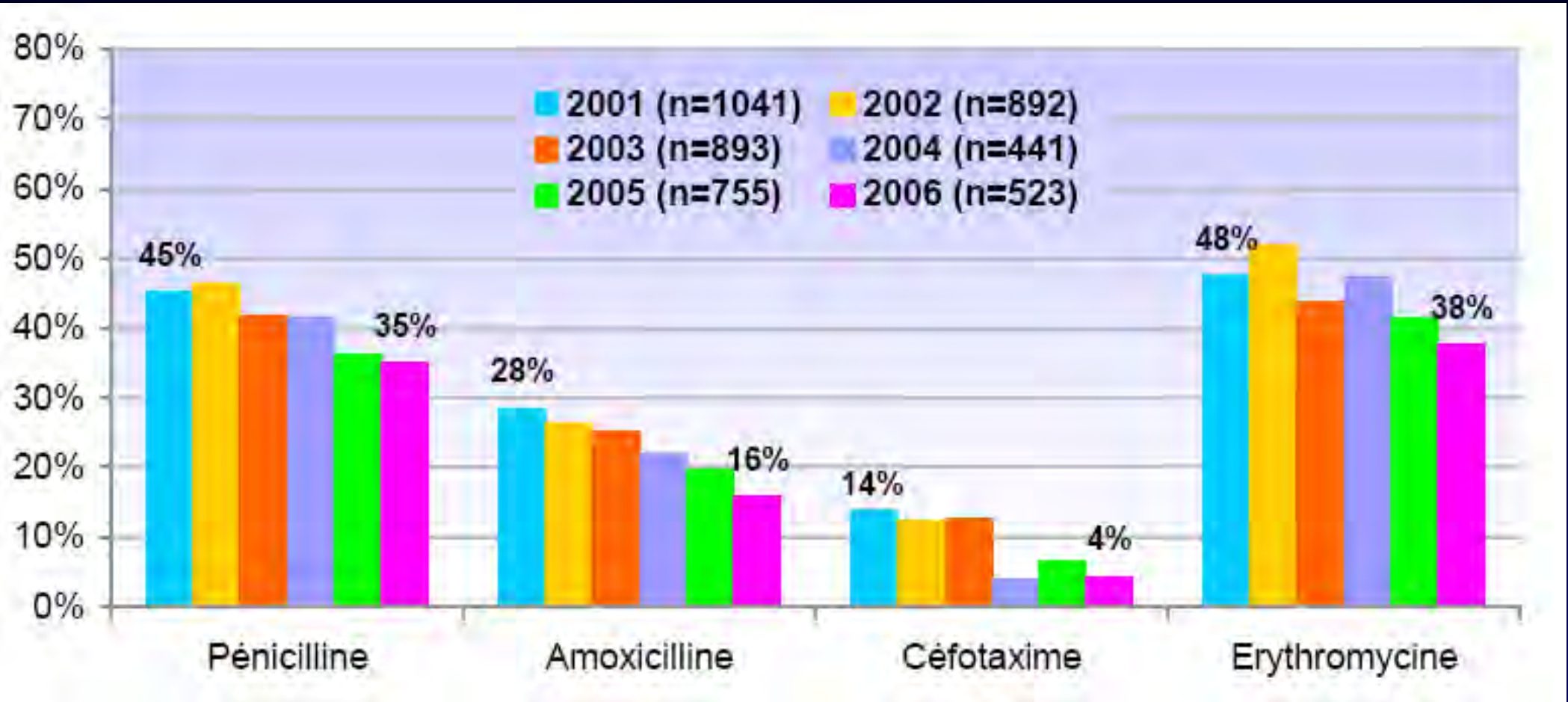


PSDP en France : Evolution d'après les données du CNRP



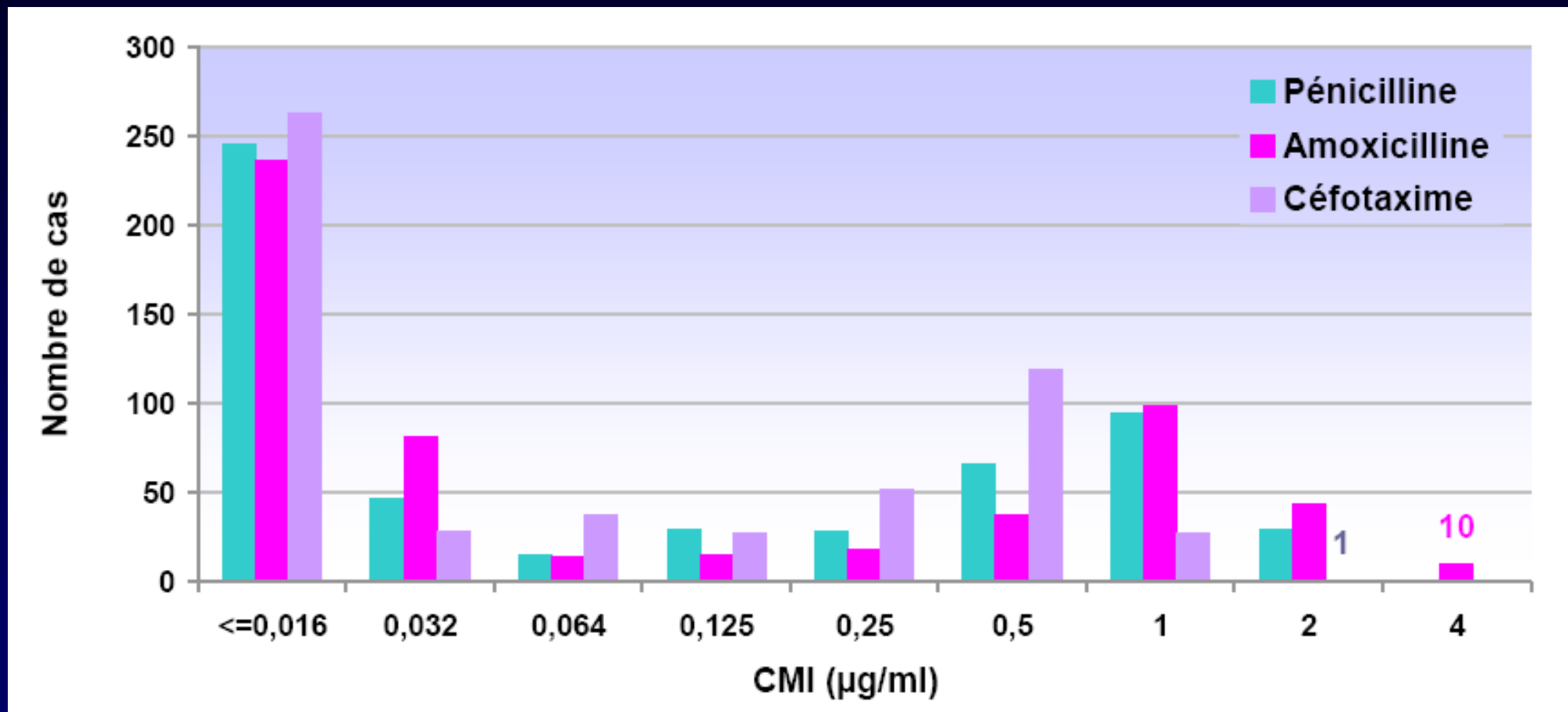
d'après CNRP 2007 (données 2006)

Évolution de la Résistance aux Bêtalactamines et Macrolides, Infections Invasives de l'Adulte



d'après CNRP 2007 (données 2006)

Distribution des Souches (pvts respiratoires) chez l'Adulte (n=554) en Fonction de leur CMI



d'après CNRP 2007 (données 2006)

Sensibilité des Souches de Pneumocoques Isolées d'Infections Respiratoires de l'Adulte

| | S | I | R | I + R |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|--------------|
| Pénicilline | 55,6 | 39,2 | 5,2 | 44,4 |
| Amoxicilline | 72,4 | 25,8 | 1,8 | 27,6 |
| Céfotaxime | 94,9 | 5,1 | 0,0 | 5,1 |
| Erythromycine | 52,6 | 1,3 | 46,1 | 47,4 |
| Fluoroquinolones | 98,2 | 1,4* | 0,4** | |
| * ParC ou efflux ** ParC + GyrA | | | | |

d'après CNRP 2007 (données 2006)

Activité *in vitro* des Céphalosporines Orales vis-à-vis de *S. pneumoniae* (n=244)

| Céphalosporines orales | Péni-S (n=139) | | | | Péni I/R (n=105) | | | |
|------------------------|-------------------|-------------------|------------|-----|-------------------|-------------------|---------------|----|
| | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ | Extrêmes | %S | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ | Extrêmes | %S |
| Céfaclor | ≤ 0,5 | 2 | ≤ 0,5 - 4 | 97 | 1 | 32 | ≤ 0,5 - ≥ 64 | 15 |
| Céfuroxime-axétil | 0,01 | 0,03 | ≤ 0,01 - 1 | 100 | 0,03 | 2 | ≤ 0,01 - 32 | 59 |
| Céfixime | 0,12 | 0,5 | ≤ 0,06 - 2 | 99 | 0,25 | 16 | ≤ 0,06 - ≥ 64 | 9 |
| Cefpodoxime | 0,03 | 0,06 | ≤ 0,01 - 1 | 100 | 0,03 | 2 | ≤ 0,01 - 16 | 54 |

(CNRP, données 2005)

S. pneumoniae :

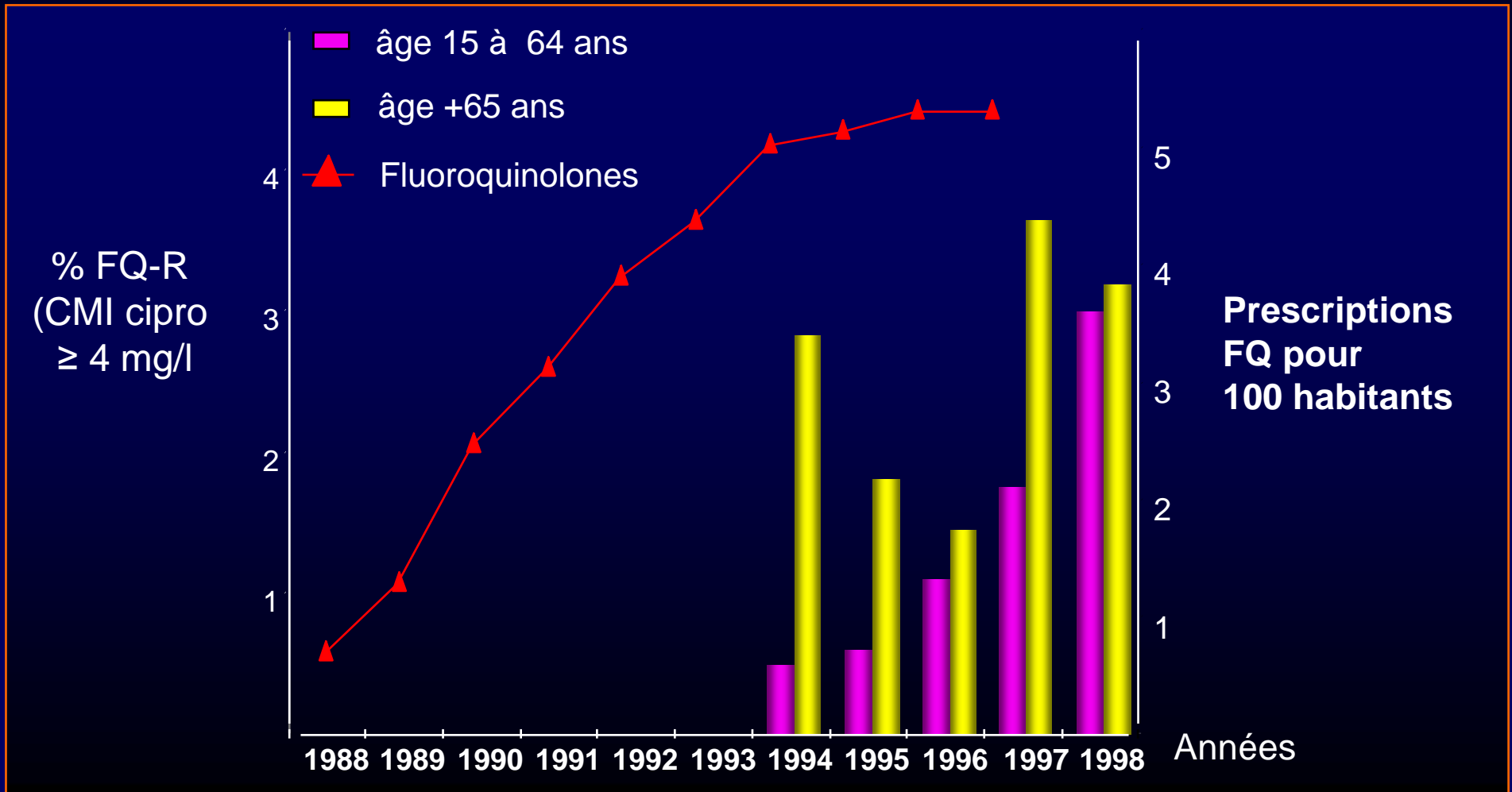
Mécanismes de R aux Macrolides

- Prévalence : ~ 50%
- Par modification de cible : ARNr 23S, domaine V
 - Di-méthylation Adénine 2058 par *ermB*, Tn1545 +++ ➤
phénotype MLS_B (CMI ≥ 64mg/ml)
 - Inductible / MLS_B (atténuateur) +++
 - Constitutif (atténuateur*)
 - Mutations ponctuelles
- Par efflux actif (CMI 1-32mg/ml)
 - *mefE* : phénotype « M » (C14-15) : 5%

S. pneumoniae : Activité des Kétolides

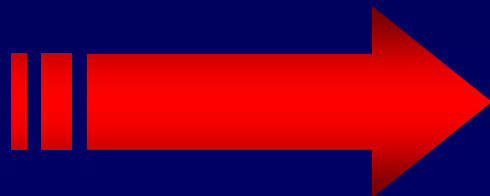
- Dérivés semi-synthétiques des macrolides en C14
- Actifs sur les souches macrolides R
 - De type MLSB inductible (CMI <0,25 µg/ml)
 - Par efflux (CMI 0,25 µg/ml)
- Peu ou pas actifs sur les souches macrolides R de type MLSB constitutif
- Résistance acquise : mutations ponctuelles dans le domaine II de ARNr23S
- *S. pneumoniae* : télithromycine R en France en 2004
 - 1,8%
 - 5% parmi les souches érythromycine-R
(Drugeon, Ricai 2005)

Facteurs de Risque de Résistance aux Fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* Évolution 1988 - 1998 (Canada)



Résistance [n (%)] selon la Sensibilité à la Pénicilline G à Hong Kong

| Sensibilité à la Pénicilline G | S | I | R | Total |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| CRO | 0 0 % | 0 0 % | 80 81.6 % | 80 44.2 % |
| ERY | 22 39.3 % | 23 85.2 % | 97 98.9 % | 142 78.5 % |
| LEV | 0 0 % | 1 3.7 % | 9 9.2 % | 10 5.5 % |



Emergence de la résistance aux quinolones au sein des souches de *S. pneumoniae* multi-R à Hong Kong

S. pneumoniae :

Résistance aux FQ (IRBA) en France

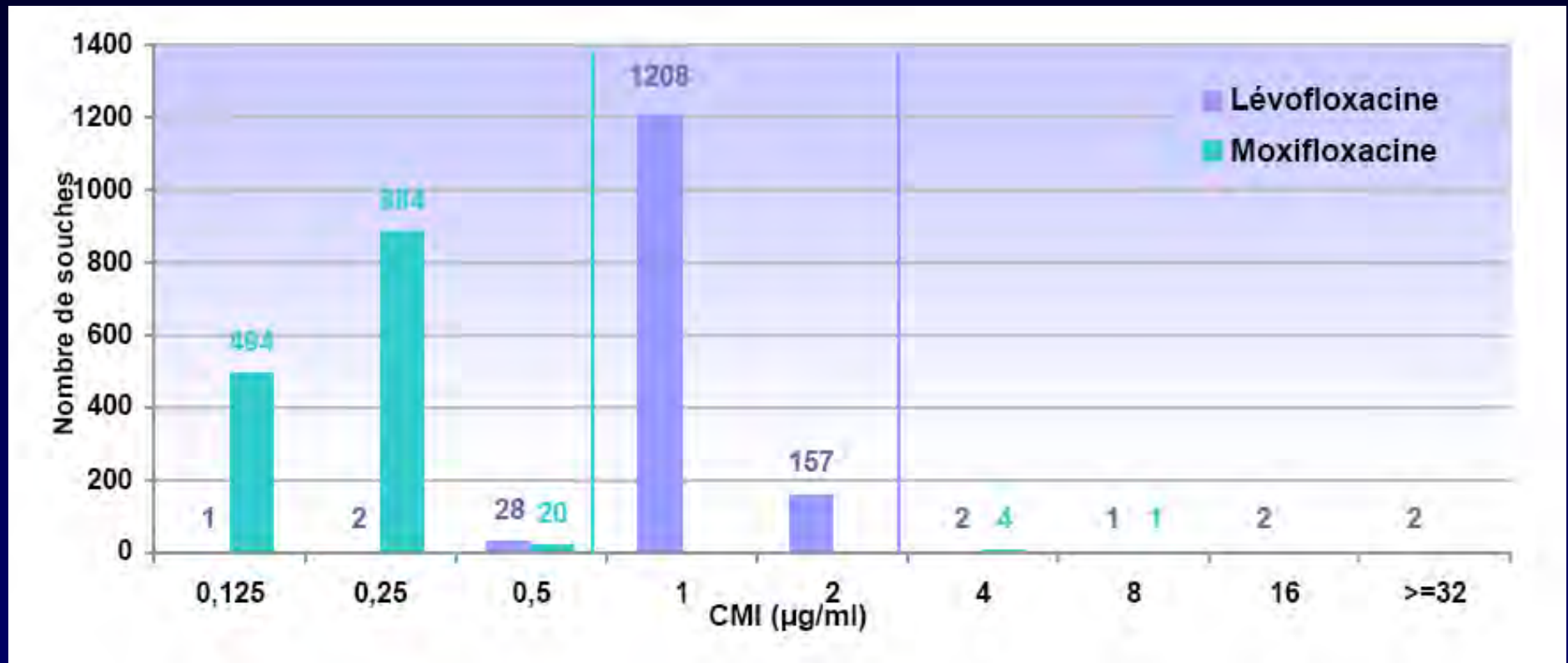
| Année | N souches | Mécanisme de résistance (%) | | | | | Total |
|-------------|-----------|-----------------------------|----------|-------------|------|-----------|----------|
| | | ParC | Efflux | ParC+Efflux | GyrA | ParC+GyrA | |
| 2000 - 2001 | 675 | 9 (1,3) | 6 (0,9) | 2 (0,3) | 0 | 7 (1,0) | 24 (3,5) |
| 2002 | 965 | 14 (1,5) | 8 (0,8) | 1 (0,1) | 0 | 14 (1,5) | 37 (3,8) |
| 2003 | 968 | 9 (1,0) | 8 (0,9) | 2 (0,2) | 0 | 9 (1,0) | 28 (3,1) |
| 2004 | 980 | 10 (1,0) | 17 (1,7) | 1 (0,1) | 0 | 8 (0,8) | 36 (3,7) |

| CMI extrêmes, mg/L | | | | |
|--------------------|-------------|--------|---|--------------|
| Lévofloxacine | 1 - 2 | 2 - 16 | - | 4 - 32 |
| Moxifloxacine | 0,12 - 0,25 | 0,5 | - | 2 - \geq 8 |

A détecter sur l'antibiogramme
à l'aide de la norfloxacine (Ca-SFM)

Varon *et al.* Ricai 2005

Sensibilité à LEV et MOX de 1403 Souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006



d'après CNRP 2007 (données 2006)

S. pneumoniae : Mécanismes de R aux FQ

- Modification de cible par mutation ponctuelle QRDR+++ (rarement mosaïque)
 - Topoisomérase IV (C₂E₂)
 - Sous-unité C (*parC*)
 - Sous-unité E (*parE*)
 - Gyrase (A₂B₂)
 - Sous-unité A (*gyrA*)
 - Sous-unité B (*gyrB*)
- Efflux actif augmenté
 - *pmrA* (?)
 - FQ “hydrophiles” (Cipro, Norflo)
 - Inhibé par la réserpine
 - Autres pompes ?

Transfert de la Résistance (*parC*) aux FQ entre Différentes Espèces de Streptocoques

| Espèce donatrice | Fréquence de transformants <i>S. pneumoniae</i> | Taux d'homologie (%) QRDR de <i>parC</i> |
|------------------------|---|--|
| <i>S. oralis</i> | $5,10^{-3}$ | 95 |
| <i>S. mitis</i> | $5,10^{-2}$ à $5,10^{-3}$ | 91 |
| <i>S. sanguis</i> | $5,10^{-5}$ | 85 |
| <i>S. constellatus</i> | 10^{-8} | 81 |
| <i>S. mutans</i> | - | ND |

Quinolones et Résistance : en Résumé...

- L'exposition aux quinolones fait le lit de la résistance
- La résistance de *S. pneumoniae* aux quinolones s'installe par étapes successives
- En cas de bas niveau de résistance, les souches peuvent être catégorisées sensibles
- Ces souches peuvent accéder à un haut niveau de résistance
 - par acquisition d'une seule mutation supplémentaire
 - laquelle peut survenir sous traitement
 - conduire à un échec thérapeutique,

Quinolones et Résistance : en Résumé...

- Possible transférer la résistance aux fluoroquinolones de certaines espèces de streptocoques oraux vers *S. pneumoniae*
- Découverte de mosaïque de gènes dans des isolats cliniques de *S. pneumoniae* : rôle des échanges génétiques dans la résistance aux fluoroquinolones,
- Considérer prudemment la prescription d'une nouvelle quinolone pour le traitement probabiliste d'une PAC si traitement récent par fluoroquinolone

Legionella pneumophila

| Antibiotique | CMI (mg/L) | | | % de viabilité (\pm ET) à | |
|-----------------|------------|------|-----------|------------------------------|--------------------|
| | 50% | 90% | Extrêmes | 1×CMI | 8×CMI |
| Lévofoxacine | 0,01 | 0,03 | 0,01-0,03 | 0,18 \pm 0,029 | 0,044 \pm 0,0004 |
| Moxifloxacine | 0,03 | 0,06 | 0,01-0,06 | 0,64 \pm 0,174 | 0,044 \pm 0,003 |
| Ciprofloxacine | 0,03 | 0,03 | 0,01-0,06 | 0,973 \pm 0,176 | 0,117 \pm 0,050 |
| Erythromycine | 0,5 | 1,0 | 0,12-1,0 | 32,49 \pm 3,66 | 26,07 \pm 3,94 |
| Azithromycine | 0,25 | 2,0 | <0,06-2,0 | 25,97 \pm 5,72 | 19,25 \pm 5,2 |
| Clarithromycine | 0,03 | 0,06 | 0,03-0,06 | 28,87 \pm 4,27 | 22,4 \pm 3,95 |
| Télithromycine | 0,12 | 0,25 | 0,01-0,25 | 11,61 \pm 3,66 | 8,25 \pm 3,87 |

- Espèce naturellement résistante aux amino-pénicillines, carbénicilline, uréido-pénicilline (β -lactamase)
- Actuellement pas de résistance acquise en France
 - Macrolides, Fluoroquinolones, Rifampicine

Legionella spp : CMIs et CMBs (mg/l) 140 souches

| | <i>L. pneumophila</i> (121) | | Other <i>Legionella</i> spp (19) | |
|------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | MIC ₉₀ | MBC ₉₀ | MIC ₉₀ | MBC ₉₀ |
| CIP | 0.06 | 0.125 | 0.03 | 0.06 |
| OFL | 0.125 | 0.25 | 0.125 | 0.25 |
| MOX | 0.016 | 0.03 | 0.016 | 0.03 |
| LEV | 0.016 | 0.03 | 0.016 | 0.03 |
| ERY | 0.5 | 4.0 | 0.5 | 4.0 |
| AZM | 0.5 | 4.0 | 0.5 | 4.0 |
| RIF | 0.004 | 0.016 | 0.004 | 0.016 |

Effet Post Antibiotique (h) contre *Legionellae* ERY-R et ERY-S (4 x CMI)

| | ERY-R | | ERY-S | |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | <i>L. pneumophila</i> | <i>Legionella spp</i> | <i>L. pneumophila</i> | <i>Legionella spp</i> |
| GEM | 4.65 ± 3 | 3.34 ± 2 | 3.49 ± 3 | 2.27 ± 2 |
| TRO | 2.83 ± 2 | 2.25 ± 2 | 1.71 ± 1 | 1.22 ± 1 |
| MOX | 3.38 ± 2 | 2.02 ± 1 | 3.59 ± 3 | 1.18 ± 2 |
| LEV | 2.59 ± 2 | 3.24 ± 1 | 2.14 ± 2 | 1.35 ± 1 |
| OFL | 2.99 ± 1 | 4.13 ± 2 | 3.53 ± 3 | 3.04 ± 2 |
| CIP | 2.86 ± 2 | 2.13 ± 3 | 3.61 ± 2 | 1.86 ± 2 |
| AZM | 2.16 ± 1 | 2.13 ± 1 | 2.91 ± 3 | 1.86 ± 2 |
| CLA | 1.90 ± 1 | 1.60 ± 2 | 0.72 ± 2 | 0.98 ± 2 |
| ERY | 0.90 ± 1 | 0.44 ± 1 | 0.93 ± 1 | 2.06 ± 2 |
| RIF | 0.93 ± 4 | 5.60 ± 3 | 2.86 ± 5 | 3.09 ± 4 |

En Résumé

- *S. pneumoniae* :
 - 47% de souches de sensibilité \searrow à la pénicilline,
 - 50% de souches résistantes aux macrolides et lincosamides**mais**
 - 98% ont une CMI d'amoxicilline $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ \Rightarrow Sensibles à l'amoxicilline
 - 98% sensibles à la télithromycine
 - $\sim 96\%$ sensibles aux fluoroquinolones
- *H. influenzae*
 - 26% de souches productrices de pénicillinase
 - 22% ont une PLP3 modifiée**mais**
 - $\sim 98\%$ sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique
 - $\sim 100\%$ sensibles aux fluoroquinolones

PK PD

Quinolone Respiratoires : Concentrations Sériques et Respiratoires

| | mg | C_{max} mg/l | Bronches | ELF | AM |
|-----|-----|----------------|----------|------|------|
| GAT | 400 | 3.2 | 5.32 | 6.16 | 77.3 |
| MOX | 400 | 3.3 | 5.5 | 24.4 | 61.8 |
| LEV | 500 | 4.9 | 6.5 | 9 | 41.9 |

Adapted from Ball P. *In* : Hooper DC, 2003

Concentrations Sériques et Pulmonaires après Administration unique IV

- Patients opérés pour cancer pulmonaire
- Dosage HPLC

| | Dose/ jour | Délai pvt | Serum mg/L | Lung mg/kg |
|------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|
| MOX ¹ | 400 | équilibre (2h) | 2.5 | 12.4 |
| LEV ² | 500 | 90 mn | 6.6 | 18.3 |

Adapté de 1 : Breilh D *In* J Chemother 2003
et 2 : Von Baum H , J Antimicrobial Chemother 2001

Quelles bétalactamines utiliser ?

C3G : Concentrations Sériques et Pulmonaires

| | Posologie | Sérum (mg/l) | Poumon (mg/kg) |
|---------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| Céfixime | 200 mg PO | 2,76 ± 1,0 | 0,95 ± 0,36 |
| | 200 mg PO | 1,29 ± 0,56 | 0,99 ± 0,65 |
| | 400 mg PO | 3,76 ± 1,63 | 1,73 ± 0,81 |
| | 400 mg PO | 2,76 ± 0,86 | 1,76 ± 0,90 |
| Cefpodoxime proxétyl (3h) | 200 mg PO | 1,85 ± 0,82 | 0,89 ± 0,80 |
| Cefpodoxime proxétyl (6h) | 200 mg PO | 1,40 ± 1,25 | 0,84 ± 0,61 |
| Ceftriaxone | 2 G IV | 127 ± 17,6 | 57,4 ± 13,3 |
| Cefotaxime | 2 G IV | 40 | 5-14 |

C3G : Concentrations Sériques et Pulmonaires

| | Posologie | Sérum (mg/l) | Poumon (mg/kg) |
|---------------------------|------------------|---------------------|-----------------------|
| Céfixime | 200 mg PO | 2,76 ± 1,0 | 0,95 ± 0,36 |
| | 200 mg PO | 1,29 ± 0,56 | 0,99 ± 0,65 |
| | 400 mg PO | 3,76 ± 1,63 | 1,73 ± 0,81 |
| | 400 mg PO | 2,76 ± 0,86 | 1,76 ± 0,90 |
| Cefpodoxime proxétyl (3h) | 200 mg PO | 1,85 ± 0,82 | 0,89 ± 0,80 |
| Cefpodoxime proxétyl (6h) | 200 mg PO | 1,40 ± 1,25 | 0,84 ± 0,61 |
| Ceftriaxone | 2 G IV | 127 ± 17,6 | 57,4 ± 13,3 |
| Cefotaxime | 2 G IV | 40 | 5-14 |

Modèle Cuisse de Souris. Craig

- Pour une efficacité, le $T > CMI$ entre 2 doses doit atteindre au moins :
- 40% de l'intervalle pour les pénicillines
- 50% de l'intervalle pour les céphalosporines

T > CMI₉₀ des Bêtalactamines et *S. pneumoniae*

| | % de l'intervalle entre deux doses | | |
|--------------|------------------------------------|--------|--------|
| | Péni S | Péni I | Péni R |
| amoxicilline | | | |
| 23 mg/kg bid | 100 | 61 | 41 |
| 13 mg/kg bid | 100 | 59 | 46 |
| ceftriaxone | 100 | 100 | 90 |
| cefpodoxime | 83 | 21 | 0 |
| céfuroxime | 75 | 35 | 0 |
| cefaclor | 60 | 0 | 0 |
| cefixime | 59 | 0 | 0 |

PAC, Amoxicilline, Posologies

- Avant 1991 : 0,5 mg x 3
- Consensus 1991 : 1 g x 3
- Bédos, Carbon et Léophonte 1997 : 2 g x 3***
- SPILF, 2000 :
 - 1g x 3
 - si réa : 1 à 1,5 g / 4-6 h***

*** signes de gravité

Ce qu'il faut comprendre de
l'évolution des résistances de
S. pneumoniae. À propos des
macrolides, bêtalactamines et
quinolones

Relevance clinique de la résistance décrite *in vitro*...

Macrolides

PAC : Échec aux Macrolides

- 12 patients
- Bactériémie à *S. pneumoniae*, 11 PAC
- Traités par macrolide
 - éry (3), azi (4), cla (3), jos (2)
- 12 patients : échecs
- 12 patients : évolution favorable
bétalactamine
- 12 souches macrolide-R, 9 *erm*, 3 *mef*

Garau J, ICMASK Seville, 2000, Abstract 7,09

Échec (n = 24) aux Macrolides et *S. pneumoniae* R

| | Échecs (n) | site | CMI |
|-----|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| ery | 7 | hémocultures (5) ponction (2) | > 8 (6), 16 (1) |
| azt | 11 | hémocultures (11) | 8 (4), > 8 (4), 16 (2), > 128 (1) |
| cla | 4 | hémocultures (4) | > 8 (4) |
| jos | 2 | hémocultures (2) | > 8 (2) |

Étude Cas Contrôle : Échec au Cours des Bactériémies à *S. pneumoniae* Érythromycine-R

- But : déterminer si la survenue d'une bactériémie sous traitement par macrolide est liée à la sensibilité du pneumocoque aux macrolides
- Méthodes : étude cas-contrôle, 4 hôpitaux
 - Cas (86) : bactériémie à *S. pneumoniae* (R ou I) à l'érythromycine
 - Contrôles (141) : pts appariés sur l'âge, sexe, localisation et l'année de la bactériémie à *S. pneumoniae* ery S
 - Exclusion des localisations méningées
- PAC : 76% cas, 79% contrôles

Étude Cas Contrôle : Échec au Cours des Bactériémies à *S. pneumoniae* Érythromycine-R

| | Cas* | Contrôles | p |
|---------------------------------|--------------|-----------|-----------|
| Hémocultures + sous macrolides | 18/76 24% | 0/136 | ,00000012 |
| Phénotype M de basse résistance | 5/21 24% | 0/40 | ,00157 |

S. pneumoniae *ery S ou I

En Résumé : Macrolides et *S. pneumoniae*

- Échecs rapportés vont dans le sens d'une concordance entre la résistance *in vitro* et l'échec clinique
- Conclusion par défaut : absence d'étude en faveur de l'efficacité clinique sur des souches R
- Recommandations : réserves vis-à-vis des macrolides pour le traitement probabiliste des PAC, en particulier sur terrain fragilisé

Bêtalactamines

Existe-t-il des arguments contre les
bêtalactamines ?

PAC Bactériémique à *S. pneumoniae*: Évolution à l'Hôpital

- PAC bactériémique à souche non sensible:
 - Risque accru de décès lié à la PAC:
 - RR = 2,1 (IC 95%, 1-4,3)
 - Risque accru de complication suppurative:
 - RR = 4,5 (IC 95%, 1-19,3)

PAC Bactériémique à *S. pneumoniae*: Évolution à l'Hôpital

- PAC bactériémique à souche non sensible:
 - Risque accru de décès lié à la PAC:
 - RR = 2,1 (IC 95%, 1-4,3)
 - Risque accru de complication suppurative:
 - RR = 4,5 (IC 95%, 1-19,3)

Après ajustement sur la sévérité seul persiste un risque accru de complication suppurative :
Problème de pharmacodynamie au niveau des empyèmes plutôt que celui de la résistance ?

PAC à *S. pneumoniae* Péni-R : Mortalité chez 6570 Patients Hospitalisés (1995-97)

- Association entre
 - mortalité tardive (> J4)
 - et CMI pour la pénicilline $\geq 4 \mu\text{g/mL}$
 - OR : 7,1 [IC95% :1,7-30]
- Pas d'association entre mortalité et CMI < 2
- Mais
 - Pas de stratification sur la sévérité
 - Aucune information sur les traitements administrés

PAC à *S. pneumoniae* Péni-R : Mortalité chez 6570 Patients Hospitalisés (1995-97)

- Association entre
 - mortalité tardive (> J4)
 - et CMI pour la pénicilline $\geq 4 \mu\text{g/mL}$
 - OR : 7,1 [IC95% :1,7-30]
- Pas d'association entre mortalité et CMI < 2
- Mais
 - Pas de stratification sur la sévérité
 - Aucune information sur les traitements administrés

Le lien éventuel entre mortalité et résistance ne peut être imputé à l'échec d'un ABT

Facteurs Prédicatifs de Mortalité au Cours des Bactériémie à *S. pneumoniae* Péni-R

- Relation entre CMI $\geq 2\mu\text{g/mL}$, et mortalité
- Mais
 - Pas d'ajustement sur la sévérité
 - 50% pts VIH +
 - 2 pts seulement ont été traités par pénicilline
 - 1 pt avec souche « I » a répondu à amoxicilline PO
 - 1 pt décédé après 1 seule dose de ticarcilline

Facteurs Prédicatifs de Mortalité au Cours des Bactériémie à *S. pneumoniae* Pén-R

- Relation entre CMI $\geq 2\mu\text{g/mL}$, et mortalité
- Mais
 - Pas d'ajustement sur la sévérité
 - 50% pts VIH +
 - 2 pts seulement ont été traités par pénicilline
 - 1 pt avec souche « I » a répondu à amoxicilline PO
 - 1 pt décédé après 1 seule dose de ticarcilline
- **Peu d'argument pour un lien entre R et mortalité**

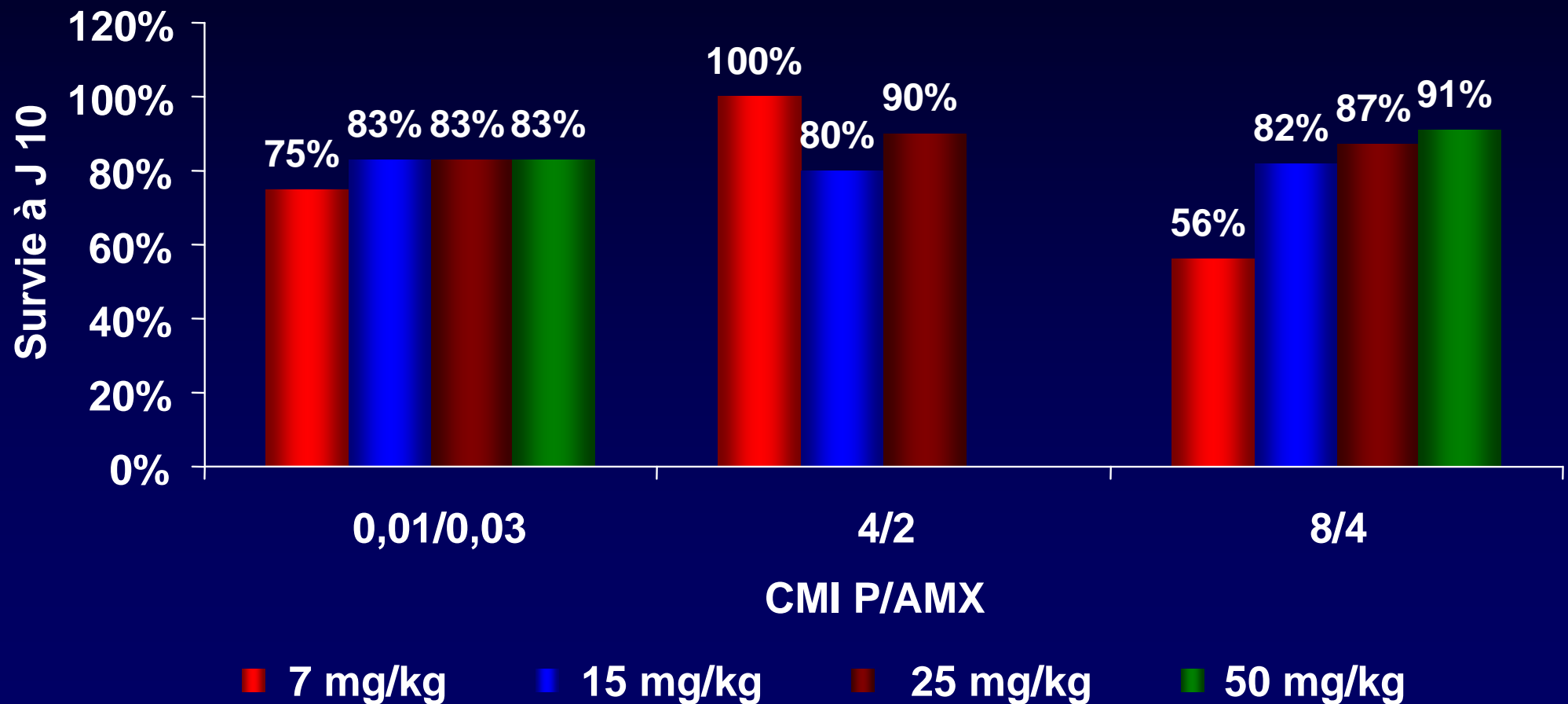
Arguments en faveur des bêtalactamines

Modèles animaux

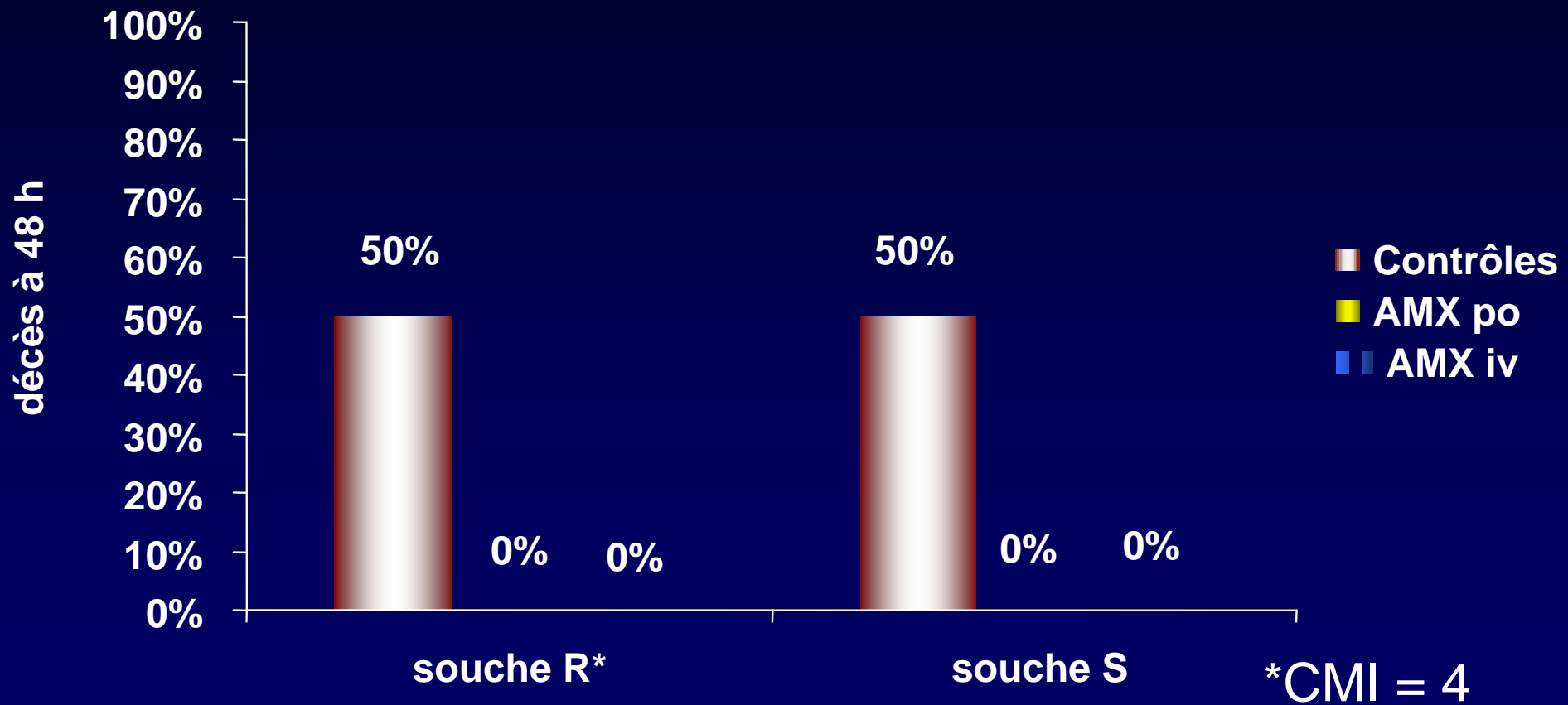
Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* I

- Souris leucopénique
- « humanisée » nitrate d'uranyle
- *S. pneumoniae* 10^7 ufc/ml
- traitement 3 h après induction
- AMX 15 mg/kg souris = 1 g per os humain
- Tous les animaux contrôles : décès

Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* II

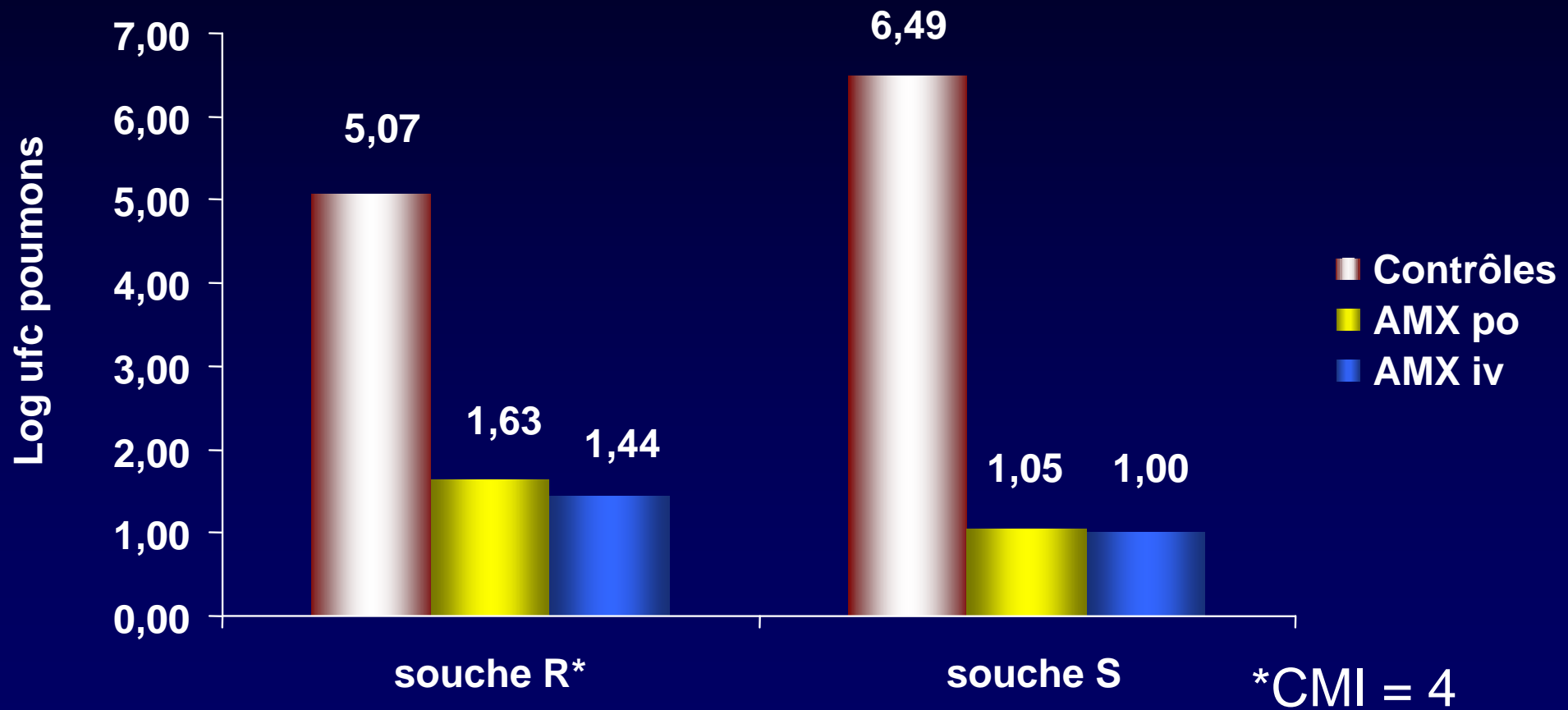


Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* III



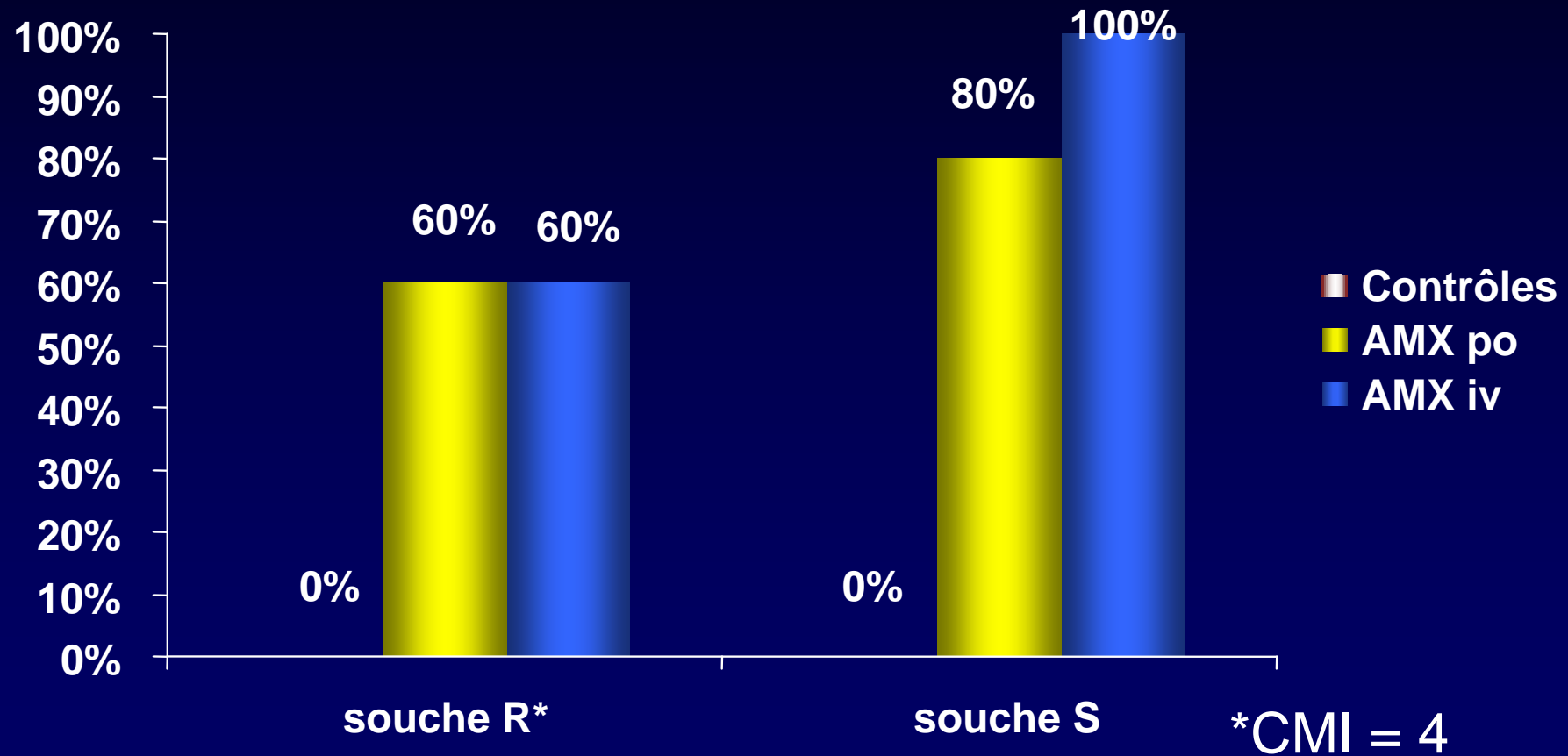
L. Piroth, AAC 1999;43:2484-92

Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* IV (Clairance Pulmonaire)



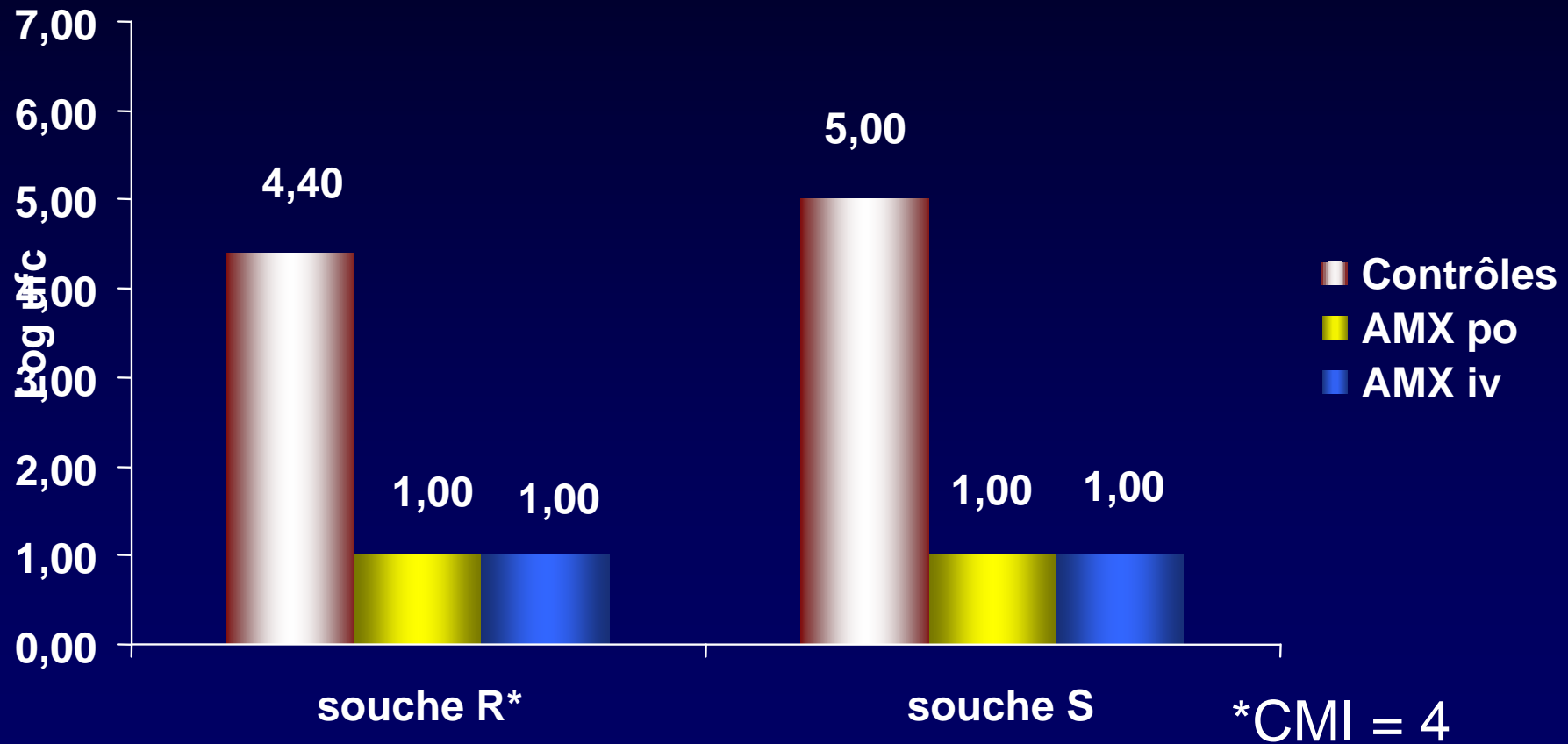
L. Piroth, AAC 1999;43:2484-92

Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* V (Clairance Pulmonaire)



L. Piroth, AAC 1999;43:2484-92

Pneumonie Expérimentale à *S. pneumoniae* VI (Clairance Splénique)



L. Piroth, AAC 1999;43:2484-92

Études cliniques

Pneumonie à *S. pneumoniae*, Résistance et Mortalité en Espagne

- 504 adultes pneumonie à pneumocoque
- 145 (29%) = PRP (CMI P 0,12-4,0)
- 31 (6%) = SP R céphalosporine (CMI CTX CRO 1,0 - 4,0)

| Mortalité | PRP | PS | p |
|------------------|------------|-----------|----------|
| Total pts | 38 | 24 | 0,001 |
| Péni G / AMPI | 19 | 25 | 0,51 |
| C3G* | 25 | 22 | 0,64 |

* exclusion pneumonie polymicrobienne, ajustement pour autres facteurs de mortalité

péni : 2 mU/4h, ampi 2 g/6h, CTX : 1-2 g/6h, CRO 1-2g/24h

Pronostic des Infections à *S. pneumoniae* en Réanimation I

- 6 services, 1996-97
- analyse univariée et multivariée
- 91 IPN (91 pts)
 - pneumonie : 64 (70%)
 - bactériémie primaire : 17 (19%)
 - méningite : 3 (3%)
- Gravité :
 - Choc septique : 28 (31%)
 - Ventilation assistée : 85 (93%)

Pronostic des Infections à *S. pneumoniae* en Réanimation II

- 22 (24%) PSDP dont 1 *S. pneumoniae* R
- TT couvre 86% des pneumocoques :
 - 94% des souches sensibles
 - 64% des PSDP
- 37 (41%) décès, 22 (24%) imputables au pneumocoque
- Facteurs de risque :
 - âge : 63 ± 16 vs 52 ± 17 , $p < 0,01$
 - IGSII : 62 ± 18 vs 42 ± 17 , $p < 0,01$

D. Jacques, XXVII^e Congrès de la SRLF, 19-22 janvier 1999

Pronostic des Infections à *S. pneumoniae* en Réanimation III

| | mortalité(%) | OR | IC 95% | p |
|---|--------------|-------|--------------|-----------|
| choc septique | 71 vs 3 | 76,25 | 14,94-389,11 | < 0,00001 |
| bactériémie | 46 vs 11 | 7,02 | 2,39-20,60 | <0,0002 |
| PaO ₂ /FiO ₂ <100 | 45 vs 15 | 4,77 | 1,67-13,61 | <0,003 |
| PSP/PSDP | 21 vs 32 | | | 0,28 |

- Analyse multivariée : choc septique = facteur significatif
OR 42,57% ; IC95% : 6,03-300,34

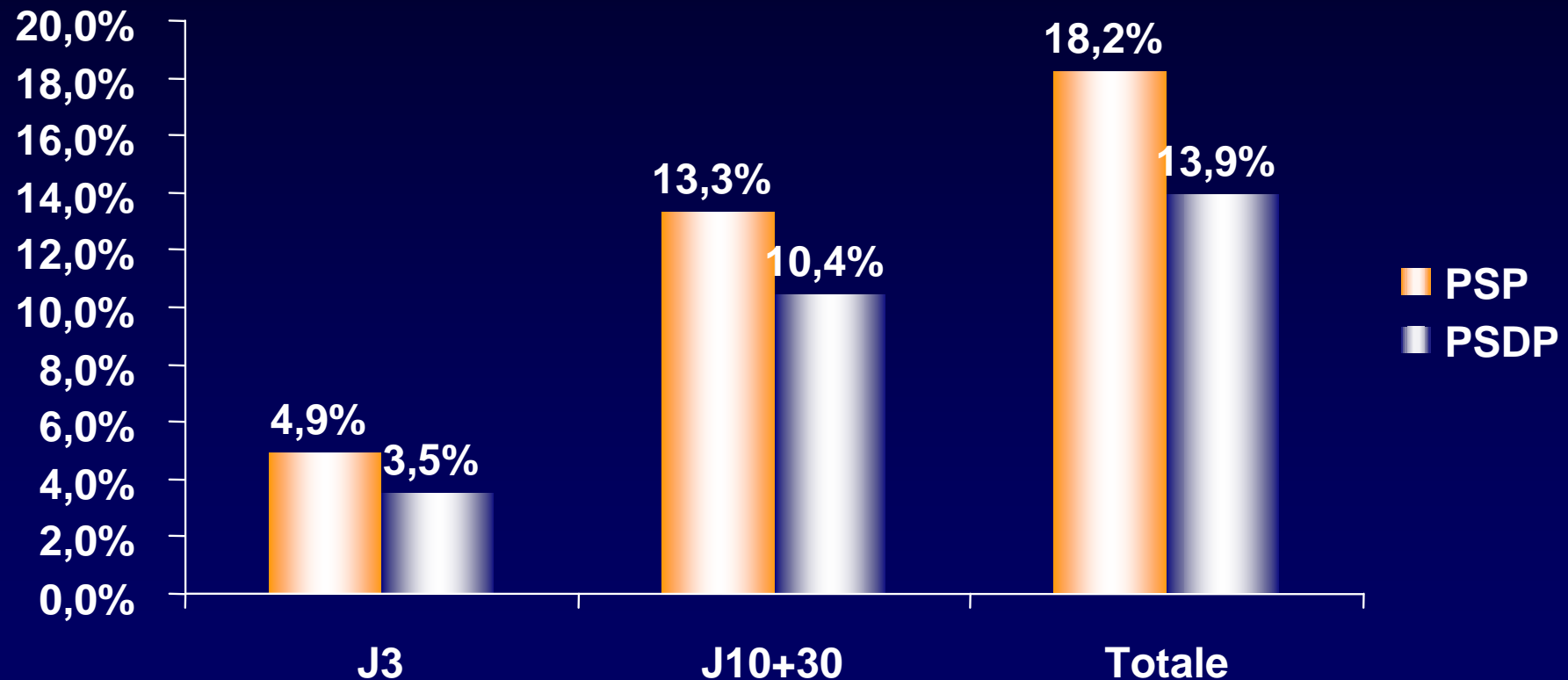
Enquête Nationale PAC chez les Patients Hospitalisés I

- 465 pts analysés
- ABT:
 - aminopénicilline: 53,3%
 - C3G inj : 35,3%
 - Autres : 11,4%
- Mortalité globale
- 4,3% à J3, 12% à J10+30, totale : 16,3%

Enquête Nationale PAC chez les Patients Hospitalisés II

Touts patients

NS pour toutes comparaisons

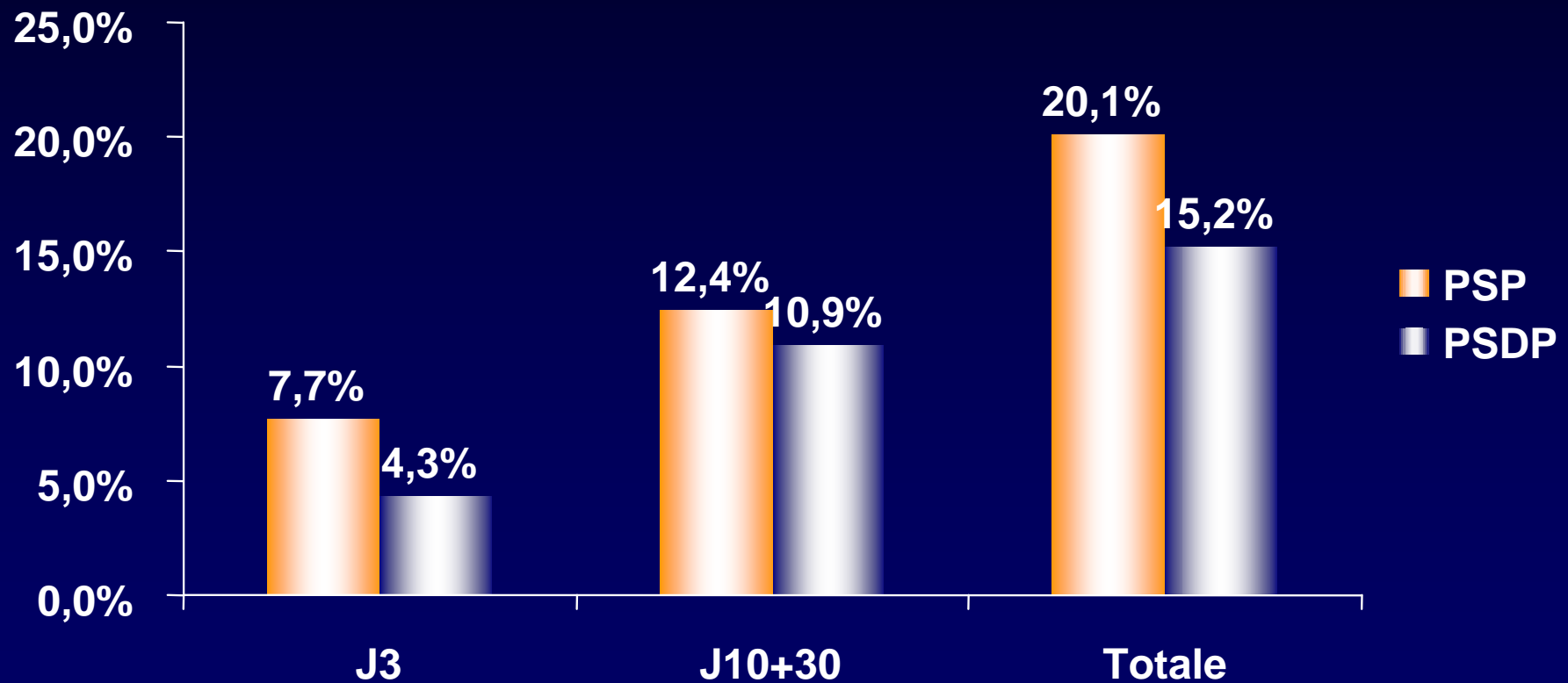


JP Bedos, P. Leophonte RICAI 2000

Enquête Nationale PAC chez les Patients Hospitalisés III

Pts bactériémiques

NS pour toutes comparaisons



An International Prospective Study of Pneumococcal Bacteremia: Correlation with In Vitro Resistance, Antibiotics Administered, and Clinical Outcome

Victor L. Yu,¹ Christine C. C. Chiou,⁵ Charles Feldman,⁸ Ake Ortvist,¹⁰ Jordi Rello,¹¹ Arthur J. Morris,¹⁵
Larry M. Baddour,² Carlos M. Luna,¹³ David R. Snyderman,³ Margaret Ip,⁷ Wen Chien Ko,⁶ M. Bernadete F. Chedid,¹⁴
Antoine Andremont,¹² and Keith P. Klugman,^{4,9} for the International Pneumococcal Study Group

Facteurs Associés à la Résistance à la Pénicilline *in vitro* : Analyse Multivariée

| Facteur | OR (IC 95%) | P |
|---|----------------|--------|
| Comorbidité ou facteur de risque associé à l'immunodépression | 2.1 (1.5-3.1) | 0.0001 |
| Antibiothérapie préalable | 1.9 (1.2-2.9) | 0.0091 |
| État critique | 1.6 (1.0-2.5) | 0.10 |
| Acquisition nosocomiale | 1.9 (0.99-3.6) | 0.073 |
| Maladie chronique | 1.4 (0.9-2.0) | 0.10 |

Facteurs Associés à la Mortalité chez 844 pts

| Facteur | OR (IC 95%) | P |
|---|-----------------------|----------------|
| Age > 65 | 2.9 (1.6-5.2) | 0.0004 |
| État critique | 21.1 (12.5-35.6) | 0.0001 |
| Comorbidité ou facteur de risque associé à l'immunodépression | 3.1 (1.8-5.3) | 0.0001 |
| Acquisition nosocomiale | 1.77 (0.8-4.0) | 0.16 |
| Maladie chronique | 1.27 (0.7-2.2) | NS |
| Sensibilité à la pénicilline <i>in vitro</i> | 1.42 (0.8-2.4) | 0.19 NS |

Facteurs de Mortalité chez 360 Patients Traités en Monothérapie : Analyse Multivariée

| Facteur | P |
|-----------------------------|--------|
| État critique* | 0.0001 |
| Antibiothérapie discordante | |
| céfuroxime | 0.0175 |
| pénicilline | NS |
| ceftriaxone/céfotaxime | NS |

* Score de Pitt > 4

Yu VL Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 230-7

Drug-Resistant Pneumococcal Pneumonia: Clinical Relevance and Related Factors

Javier Aspa,¹ Olga Rajas,¹ Felipe Rodríguez de Castro,⁴ José Blanquer,⁵ Rafael Zalacain,⁶ Asunción Fenoll,³ Rosa de Celis,⁷ Antonio Vargas,⁸ Francisco Rodríguez Salvanés,² Pedro Pablo España,⁹ Jordi Rello,¹⁰ and Antoni Torres,⁷ on behalf of the Pneumococcal Pneumonia in Spain Study Group*

¹ Servicio de Neumología and ²Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital de la Princesa, and ³Laboratorio de Referencia de Neumococos, Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ⁴Servicio de Neumología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, ⁵Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico, Valencia, ⁶Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Bilbao, ⁷Servei de Pneumologia i Alergia Respiratoria, Institut Clinic de Pneumologia i Cirurgia Torácica, Hospital Clinic, Barcelona, ⁸Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, ⁹Hospital de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, and ¹⁰ Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, Spain

PAC à Pneumocoque : Issue et Complications selon la Sensibilité à la Pénicilline

Facteurs NS :

Mortalité totale, mortalité liée/totale, admission icu, vent mécanique, état de choc, insuffisance rénale, insuff respiratoire, abcès pulmonaire, sepsis extra pulmonaire, admission secondaires

| | total | S | I | R | p |
|--------------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| Empyème | 8.3 | 10 | 4.9 | 6.2 | 0.041 |
| Bactériémie | 73.6 | 77.4 | 61.1 | 72.9 | 0.022 |
| CIVD | 2 | 2.9 | 0.6 | 0 | 0.038 |

En Résumé : Bétalactamines et *S. pneumoniae*

- Les modèles animaux démontrent l'activité de l'amoxicilline (1g x 3) sur des souches de CMI = 2 mg/L
- L'ensemble des données cliniques suggère l'absence d'impact clinique de la diminution de sensibilité
 - Au niveau de résistance actuel
 - Après ajustement sur âge, comorbidité, état de gravité...

En Résumé : Bétalactamines et *S. pneumoniae*

- Chez l'hôte normal
- pénicilline et amoxicilline
 - Restent adaptées au traitement des PAC
 - pour des souches de CMI ≤ 2 mg/L
- C3G injectables peuvent être utilisés
 - pour les souches de CMI = 4 mg/L
 - Mais l'expérience est limitée

Legionellose

Légionellose : LEV vs Macrolide

| variable | Fine ≤ III | | | Fine ≥ IV | | |
|--------------------------|------------------|------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | Macro n = 54 | LEV n = 114 | p IR 95%CI | Macro n = 11 | LEV n = 29 | p IR 95 % CI |
| Durée T° (j) [95% CI] | 4.7 (4.1-5.3) | 4.5 (4.1-4.9) | 0.5 | 4.2 (2- 6.4) | 4.2 (3.2-5.2) | 0.9 |
| Complication | 0 | 0 | | 3 (27.2) | 1 (3.4) | 0.02 [0.8-79.3] |
| Guérison | 54 (100%) | 114 (100%) | | 11 (100%) | 28 (96.5%) | 0.5 [0.5-2.0] |
| EI | 8 (14.8%) | 12 (10.5%) | 0.4 1.4[0.5-3.1] | 2 (18%) | 3 (10.3%) | 0.6 [0.2-7.5] |
| Durée séjour [95% CI] | 4.3 [3-5.6] | 4 [3.7-4.3] | 0.6 | 11.3 [5.9-16.7] | 5.5 [4.5-6.5] | 0.04 |

Légionellose : LEV

- Données de 6 études cliniques : 1997 pts
 - 4 études : LEV 500mg qd, 2 études : LEV 750 mg qd
- 71 pts cliniquement évaluable
 - 47 pts PAC gravité légère à modérée, 24 PAC sévères

| Visite post tt | % | n/N |
|----------------|-------|-------|
| Succes | 92.9% | 66/71 |
| Guérison | 74.6% | 53/71 |
| Amélioration | 18.3% | 13/71 |
| Echec | 7% | 5/71 |

Legionellose : AZM IV, Patients Hospitalisés

n pts répondeurs/n pts documentés (%)

| Délai post traitement | Essais comparatifs | Essais non comparatifs | Total |
|-----------------------|--------------------|------------------------|-------------|
| 10 à 14 jours | 3/4 (75%) | 10/12 (83%) | 13/16 (81%) |
| 4 à 6 semaines | 4/5 (85%) | 12/14 (86%) | 16/19 (84%) |

Legionellose : AZM

- Étude ouverte, prospective multicentrique
- 25 pts hospitalisés avec PAC et antigénurie Lp1 positive
- AZM :
 - IV : 500 mg/j, 2-7 j
 - Relais oral : 1500 mg/j, 3-5 j
- Résultats
 - Durée moyenne de traitement : 7,92 j
 - Taux de guérison chez les pts cliniquement évaluables :
 - 10 -14 j post traitement : 20/21 (95%)
 - 4 - 6 semaines post traitement : 22/23 (95,6%)

Legionellose : TEL 800 mg od 5-10 j

Guérison, J 17-24

| | TEL | comparateurs* |
|-------------------------|-------------------|-----------------|
| Population globale PPc | 1755/1925 (91.2%) | 490/540 (90.7%) |
| <i>L. pneumophila</i> | 13/13 | 2/3** |
| Population globale mITT | 1902/2289 (83.1%) | 568/702 (80.9%) |
| <i>L. pneumophila</i> | 14/16 (87.5%) | 2/3** |

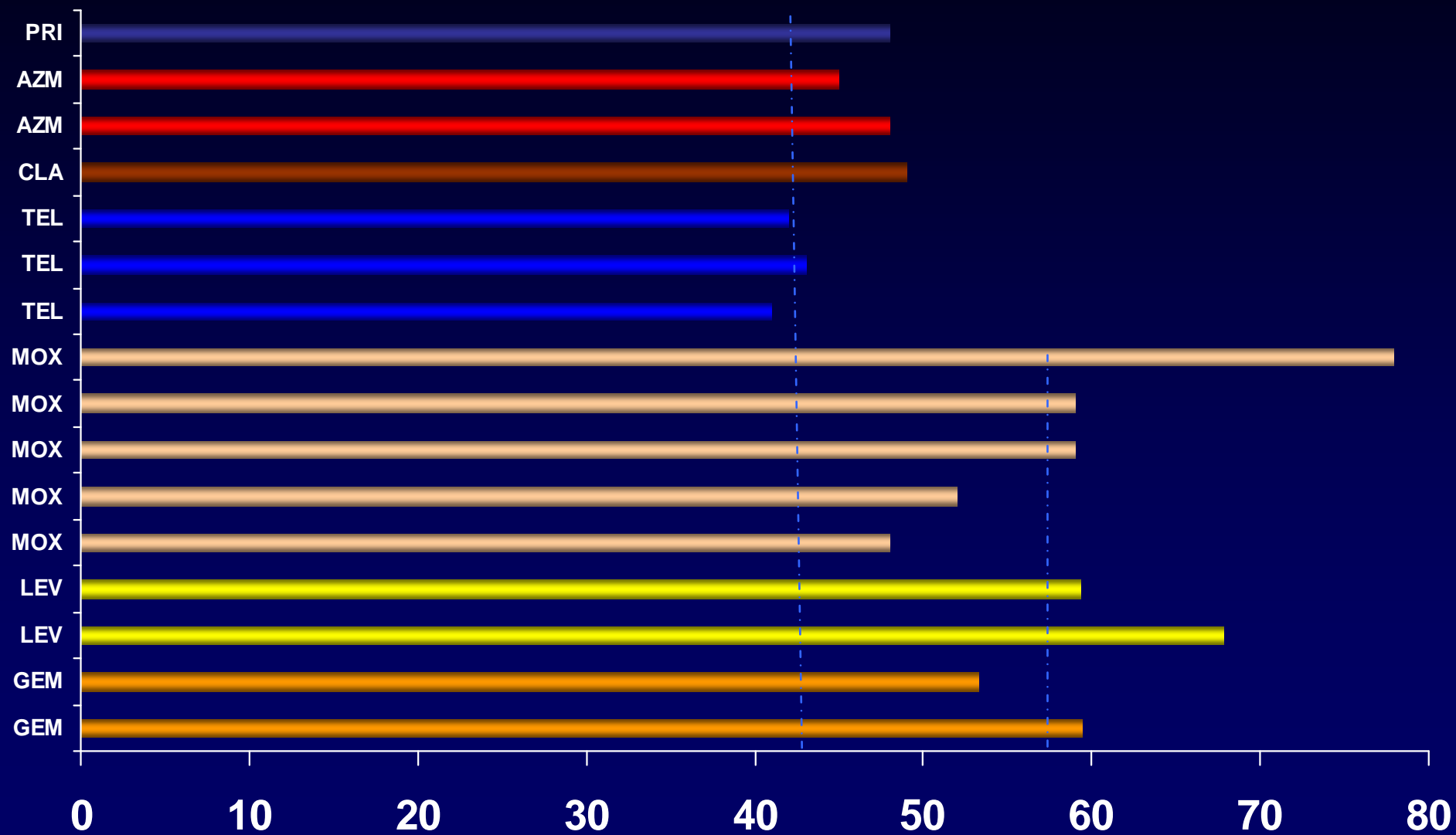
* : amoxicillin (1 g tid), clarithromycin (500 mg bid), trovafloxacin (200 mg od), 7-10 j

Et les quinolones ?.....

.....y compris les FQ dites
antipneumococciques ?

Quelle place pour les quinolones
dites antipneumococciques ?

Populations Étudiées : Âge



Aspects Bactériologiques I

| | GEM | | LEV | |
|------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------|--------------|
| | Lode H | Léophonte P | Franck E | Leroy O |
| n ITT | 345 | 320 | 236 | 389 |
| Pts documentés | 49 % | 42 % | 30 % | 43 % |
| Isolats | 136 | ? | 122 | 201 |
| <i>S. pneumoniae</i> * | 37 % 14 % | n : 44 | 23 % 12 % | 39 % 20 % |
| PSDP | 5 | I : 4, R : 9 | LEV i : 1, AZM I : 1 CRO I : 3 | |

* % calculé par rapport au n isolats, et au **n ITT**

Aspects Bactériologiques II

Moxifloxacine

| | Fogarty C | Petitpretz P | Katz E | Portier H | Anzueto A |
|------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------|---------------|
| n ITT | 473 | 408 | 335 | 346 | 401 |
| Pts documentés | 45 % | 33 % | 15 % | 19 % | 12 % |
| Isolats | 277 | 137 | 50 | 70 | 46 |
| <i>S. pneumoniae</i> * | 13 % 7,6 % | 71 % 24 % | 32 % 4,4 % | 65 % 13 % | 36 % 4,2 % |
| PSDP | 3 | I : 23, R : 10 | 0 | - | - |

* % calculé par rapport au n isolats, et au **n ITT**

Résultats Cliniques I

| | | Succès vs comp % | IC 95% |
|---------------------|--|--------------------|----------------------|
| Lode H 2002 | GEM, 320 mg, od, IV, PO vs CRO-CUR ± macrolide, ≤ 14 j | PP : 92,2 vs 93,4 | - 1,15 [-7,73-5,43] |
| Léophonte P 2004 | GEM, 320 mg, od, PO vs AMX-CLAV, 10 j | ITT : 77,2 vs 79,1 | - 1,9 [-10,9-7,25] |
| Franck E 2002 | LEV, 500 mg, od, IV, PO vs CRO + AZM, 10 j | 87 vs 80,2 | 6,8 [-16,63-3,4] |
| Leroy O* 2005 | LEV, 500 mg, bid, IV, PO vs CTX + OFL, 10 à 14 j | Population globale | - 2,2 [-12,35-7,97] |
| | | Patients ventilés | - 10,2 [-26,25-5,82] |
| | | 75,2 vs 77,4 | |
| | | 60,5 vs 70,7 | |

* Patients de réanimation, ≥ 65 ans (> 70%), VM (40%), SAPS II : 34 vs 33

Résultats Cliniques II

| | | Succès vs comp % IC 95 % | |
|----------------------|---|--------------------------|---------------------|
| Fogarty C 1999 | MOX, 400 mg, od, PO vs CLA, 10 j | PP : 98 vs 99 | |
| Petitpretz P 2001 | MOX, 400 mg, od, PO vs AMX, 10 j | ITT : 86,5 vs 82,2 | 4,3 [-4,2-7,8] |
| Katz E 2004 | MOX, 400 mg, od, IV / PO vs CRO-CUR ± AZM ± Met, 7-10 j | PP : 83,3 vs 79,6 | 3,7 [-6,9 – 13,6] |
| Portier H 2005 | MOX, 400 mg, od, PO vs AMX-CLAV, 10 j | ITT : 83 vs 77,7 | 1,069 [-3,0 – 13,7] |
| Anzueto A 2006 | MOX, 400 mg, od, PO vs LEV | PP : 92,9 vs 87,9 | 5 [-2,1 – 11,9] |

Traitement Court ?

- Essai prospectif, randomisé, multicentrique, double insu
- LEV : 750 mg, IV/PO, od, 5 j vs 500 mg, IV/PO, od 10 j
- Efficacité clinique en pp à la visite post thérapeutique :
- 750 mg : 183/198 (92,4%)
- 500 mg : 175/192 (91,1%) [IC95%, -7,0, 4,4].
- Limites
 - ITT = 528, PP = 390
 - Arrêts pour EI : 16/256 (6,3%) vs 21/272 (7,7%)
 - Pneumonie de gravité légère à modéré, Comorbidités ?
 - Epidémiologie microbienne : PAC ambulatoire sans gravité
 - Absence de données sur le suivi tardif (14-35 j) post traitement

PAC Sévères

- Leroy O
 - Chest 2005; 128:172-183
- Norrby SR
 - Scand J Infect Dis 1998;30:397-406



Lévofoxacine

LEV vs CTX + OFL : Caractéristiques des Patients

| | Mitt | | PP | |
|----------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|
| | LEV n = 149 | CTX + OFL n = 159 | LEV n = 139 | CTX + OFL n = 132 |
| Age | 59 ± 17 | 59 ± 16 | 59 ± 17 | 59 ± 15 |
| Échec ABT | 26 (17,4) | 28 (17,6) | 24 (17,3) | 22 (16,7) |
| T, °C | 38,7 ± 0,9 | 38,7 ± 0,9 | 38,7 ± 0,9 | 38,7 ± 0,9 |
| SAPS II | 34,0 ± 15,8 | 33,0 ± 13,7 | 34,0 ± 15,6 | 33,3 ± 13,0 |
| multilobaire | 107 (71,6) | 109 (68,6) | 103 (74,1) | 87 (65,5) |
| SDRA | 11 (7,4) | 13 (8,2) | 11 (7,9) | 11 (8,3) |
| Age > 65 a | 49% | 42% | 48% | 43% |
| Ins. cardiaque | 12% | 8% | 11% | 9% |
| IRC | 34% | 35% | 34% | 36% |
| Diabète | 19% | 13% | 19% | 13% |
| Cancer | 5,4% | 4,4% | 5,8% | 3,8% |
| Hosp < 6m | 17% | 15% | 18% | 17% ⁸ |

LEV vs CTX + OFL : Microbiologie

| | mITT | | PP | |
|----------------------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | LEV (149) | CTX + OFL (159) | LEV (139) | CTX + OFL (132) |
| Inconnue | 67 (45,0) | 73 (45,9) | 63 (45,3) | 61 (46,2) |
| Documenté | 95 | 106 | 89 | 89 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 39 (41,0) | 41 (38,7) | 37 (41,6) | 37 (41,6) |
| <i>S. aureus</i> | 7 (7,4) | 3 (2,8) | 7 (7,9) | 3 (3,4) |
| Autres cocci G+ | 17 (17,9) | 18 (17) | 13 (14,6) | 16 (18,0) |
| <i>Haemophilus spp</i> | 15 (15,8) | 26 (24,5) | 15 (16,9) | 17 (19,1) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 8 (8,4) | 8 (7,5) | 8 (9,0) | 7 (7,9) |
| <i>L. pneumophila</i> | 3 (3,2) | 4 (3,8) | 3 (3,4) | 4 (4,5) |
| <i>Chlamydia spp</i> | 3 (3,2) | 2 (1,9) | 3 (3,4) | 1 (1,1) |
| autres | 3 (3,2) | 4 (3,8) | 3 (3,4) | 4 (4,5) |

LEV vs CTX + OFL : Population Globale

| | LEV | CTX + OFL | Delta (IC 95%) |
|--------------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| Analyse PP | | | |
| Guérison (TOC) | 110/139 (79,1) | 105/132 (79,5) | - 0,4% (- 10,79-9,97%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | - 0,3% (- 10,13-9,58%) |
| Guérison (suivi) | 86/125 (68,8) | 83/117 (70,9) | - 2,1% (- 14,53-10,25%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | - 2,7% (- 14,12-8,78%) |
| Analyse mITT | | | |
| Guérison (TOC) | 112/149 (75,2) | 123/159 (77,4) | - 2,2% (-12,35-7,97%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | - 1,7% (-11,41-8,09%) |
| Guérison (suivi) | 88:149 (59,1) | 99/159 (62,3) | - 3,2% (-14,77-8,36%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | - 2,4% (-13,19-8,34%) |

LEV vs CTX + OFL : Patients Ventilés

| | LEV | CTX + OFL | Delta (IC 95%) |
|--------------------------|--------------|--------------|------------------------|
| Analyse PP | | | |
| Guérison (TOC) | 46/73 (63,0) | 51/71 (71,8) | - 8,8% (-25,44-7,81%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | -8,6% (-24,55-7,24%) |
| Analyse mITT | | | |
| Guérison (TOC) | 46/76 (60,5) | 58/82 (70,7) | - 10,2% (-26,25-5,82%) |
| Ajust. SAPS II inclusion | | | - 9,8% (- 25,09-5,53%) |

LEV vs CTX + OFL : Efficacité Microbiologique

| | LEV | CTX + OFL | p |
|---------------------------|--------------|--------------|------|
| Visite TOC | | | |
| Population globale | 56/76 (73,7) | 55/71 (77,5) | 0,59 |
| bactériémies | 13/19 (68,4) | 10/16 (62,5) | 0,71 |
| PAC <i>S. pneumoniae</i> | 28/37 (75,7) | 26/37 (70,3) | 0,60 |
| Bact <i>S.pneumoniae</i> | 7/10 (70,0) | 7/13 (53,8) | 0,66 |
| Visite suivi | | | |
| Population globale | 45/72 (62,5) | 40/61 (65,6) | 0,71 |
| bactériémies | 10/17 (58,8) | 7/14 (50,0) | 0,62 |
| PAC <i>S. pneumoniae</i> | 22/33 (66,7) | 18/30 (60,0) | 0,58 |
| Bact <i>S. pneumoniae</i> | 5/8 (62,5) | 5/11 (45,5) | 0,65 |

Levofloxacin Efficacy in Pneumococcal CAP (I)

- Meta-analysis of 4 CAP randomized studies (1738 pts)
- Standardized inclusion/evaluation criteria
- Meta-analysis : sub-group of patients with documented pneumococcal infection
 - positive blood culture
 - sputum or respiratory secretions
 - or pleural fluid (invasive procedure)
- 275 CAP due to *S. pneumoniae* (12%)
 - 86 patients with bacteraemia

Levofloxacin Clinical Efficacy at EOT, in Pneumococcal CAP (II)

| Success | Levofloxacin | | Comparators | |
|---------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | Observed* | Estimated** | Observed* | Estimated** |
| % | 92.6 | 88.6 | 90.7 | 86.7 |
| (n/N) | (125/135) | | (127/140) | |

Estimated difference : 1.87 %
CI 95% difference % : [-5.65 ; 9.39]

* Observed success : pooled results of all studies

** Estimated success in the meta analysis

Comparators : amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime-axetil, ceftriaxone, amoxicillin

Levofloxacin Bacteriological Efficacy in Pneumococcal CAP (III)

| Success | Levofloxacin | | Comparators | |
|---------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| | Observed* | Estimated** | Observed* | Estimated** |
| % | 94.2 | 90.2 | 95.5 | 90.4 |
| (n/N) | (98/104) | | (106/111) | |

Estimated difference : - 0.24 %
CI 95% difference % : [-7.83 ; 7.36]

* Observed success : pooled results of all studies

** Estimated success in the meta analysis

Comparators : amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime-axetil, ceftriaxone, amoxicillin

Tolérance...I

- Contre-indications : ...notamment un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QTc, des troubles hydroélectrolytiques (en particulier une hypokaliémie non corrigée), une bradycardie cliniquement significative, une insuffisance cardiaque significative, des antécédents de troubles du rythme significatifs,
- Mises en garde et précautions d'emploi : ...conditions pro-arythmogènes, l'allongement de l'intervalle QTc pouvant contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire incluant les torsades de pointes.

Tolérance... II

- En outre, l'association à d'autres molécules provoquant un allongement de l'intervalle QTc est contre indiquée
- Tout ceci incite à la plus grande prudence dès lors que l'on s'adresse à un patient avec comorbidité cardiovasculaire,
- et pourrait conduire à la réalisation d'un électrocardiogramme avant ou sous traitement.

Questions/réponses

Point d'information sur Izilox[®] (moxifloxacine) Modification des conditions d'utilisation

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en accord avec les autorités européennes de santé a revu les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Izilox[®] (moxifloxacine). A l'issue de cette évaluation, il a été décidé de restreindre son utilisation et de renforcer les informations relatives à la sécurité d'emploi contenues dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

V. Quels sont les nouvelles recommandations pour les patients et les prescripteurs ?

Dorénavant, les médecins doivent prescrire Izilox[®] **uniquement** :

- pour le traitement des pneumonies communautaires lorsqu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé.
- pour le traitement des sinusites bactériennes aiguës ou des exacerbations des bronchites chroniques lorsque l'infection a été correctement diagnostiquée et qu'un autre antibiotique ne peut pas être utilisé ou a échoué.

Une nouvelle place pour les macrolides ?

Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia

Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,¹ Jean-Claude Pechère,⁴ Christina Routsis,² Diamantis Plachouras,¹ Spyridon Kollias,² Maria Raftogiannis,¹ Dimitrios Zervakis,² Fotini Baziaka,¹ Apostolos Koronaios,² Anastasia Antonopoulou,¹ Vassiliki Markaki,² Pantelis Koutoukas,¹ Evangelos Papadomichelakis,³ Thomas Tsaganos,¹ Apostolos Armaganidis,³ Vassilios Koussoulas,¹ Anastasia Kotanidou,² Charis Roussos,² and Helen Giamarellou¹

¹Fourth Department of Internal Medicine, ²First Department of Critical Care Medicine, and ³Second Department of Critical Care Medicine, University of Athens Medical School, Athens, Greece; and ⁴Department of Microbiology, University of Geneva Medical School, Geneva, Switzerland

Giamarellou-Bourboulis AJ CID 2008;46:1157

Methods. Two hundred patients with sepsis and VAP were enrolled in a double-blind, randomized, multicenter trial from June 2004 until November 2005. Clarithromycin (1 g) was administered intravenously once daily for 3 consecutive days in 100 patients; another 100 patients were treated with placebo. Main outcomes were resolution of VAP, duration of mechanical ventilation, and sepsis-related mortality within 28 days.

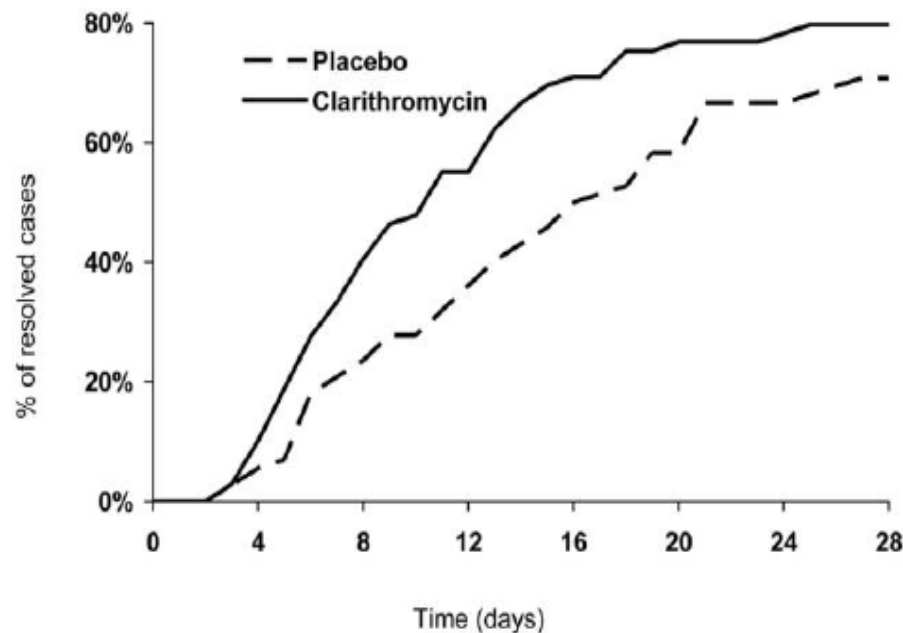


Figure 2. Cumulative incidence of the resolution of ventilator-associated pneumonia within the follow-up period of 28 days. Analysis comprised patients who survived until the 28th day ($n = 141$). $P = .036$, by Mantel-Cox log rank test; $P = .017$, by Tarone-Ware test; $P = .011$, by the Breslow test.

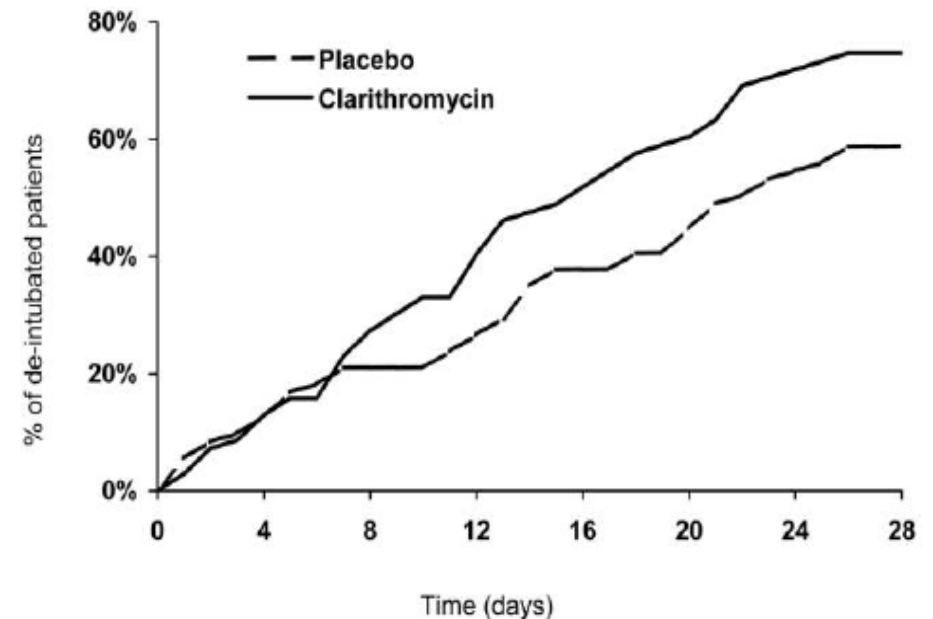


Figure 3. Cumulative time to weaning from mechanical ventilation among placebo-treated and clarithromycin-treated patients. Analysis comprised patients who survived until the 28th day ($n = 141$). $P = .049$, by Mantel-Cox log rank test.

Table 2. Primary study outcomes as assessed in the registry of the trial.

| Outcomes | Treatment with | | <i>P</i> |
|---|------------------------------|-------------------------------------|----------|
| | Placebo (<i>n</i> = 100) | Clarithromycin (<i>n</i> = 100) | |
| Crude mortality for any reason | 28 | 31 | .76 |
| Mortality at 7 days | 8 | 6 | .78 |
| Sepsis-related mortality at 28 days, no. of patients/total patients, excluding those who died of other causes (%) | 24/96 (25.0) | 21/90 (23.3) | .86 |
| Progression to MODS among the total enrolled patients | 8 | 14 | .26 |
| Time until progression to MODS, mean days \pm SD | 3.38 \pm 1.06 | 5.78 \pm 3.52 | .047 |
| Time until resolution of VAP, median days (IQR) | 11.5 (2 to >28) | 7.0 (2–24) | .006 |
| Time in ICU after diagnosis of VAP for patients who survived, mean days \pm SD | 21.58 \pm 8.22 | 23.36 \pm 7.05 | .17 |

Giamarellou-Bourboulis AJ CID 2008;46:1157

Intérêt de la bithérapie dans le
traitement des PAC à
S. pneumoniae ?

Introduction

- PAC :
 - à *Streptococcus pneumoniae*
 - Population touchée
 - FR
- Traitement de la PAC à *S. pneumoniae*
- Hypothèse : La bithérapie (B) est supérieure à la monothérapie (M)
- But du travail : comparer la B à la M chez les pts présentant une PAC à *S. pneumoniae*

Matériel et méthodes

- Recherche Pub Med : 10 articles trouvés, 6 retenus
- Analyse détaillée :
 - caractéristiques de l'étude
 - caractéristiques des pts (inclusion, exclusion)
 - critères du diagnostic de PAC (à *S. pneumoniae*)
 - appréciation de la sévérité de la pneumonie (PSI, APACHE)
 - ATB utilisés, monothérapie ou bithérapie, posologies, voies d'administration
 - conclusions des auteurs

Résultats 1

Etude Waterer GW (2001) :

- 225 Pts : ≥ 18 ans avec PAC, confirmation Rx, et hémoculture positive à pneumocoque
- 99 M, 102 B, 24 > B
- Conclusion : Taux de mortalité supérieur si M vs B

Etude Martinez JA (2003) :

- 409 Pts : PAC et hémoculture positive à pneumocoque ayant reçu une bêta-lactamine \pm un autre antibiotique
 - 238 Pts: bêta-lactamine + un macrolide \pm autre ATB
 - 171 Pts: bêta-lactamine sans macrolide \pm autre ATB
- Conclusion : Baisse du taux mortalité chez les Pts sélectionnés et traités par bêta-lactamine + macrolide. Ajout de macrolide recommandé aussi pour pneumonie dont agent non identifié.

Résultats 2

- **Etude Baddour LM (2004) :**

- 592 pts : ≥ 15 ans avec hémoculture positive à pneumocoque
- Etude centrée sur 94 pts sévères.
 - 47 M
 - 47 B
- Conclusion : Effet bénéfique de la bithérapie sur les Pts sévèrement atteints. Durée idéale de la bithérapie : 3 à 4 jours

- **Etude Rodriguez A (2007) :**

- 270 pts : ≥ 18 ans avec PAC et choc, confirmation Rx
 - 52 M
 - 218 B
- Conclusion : Amélioration du taux de survie avec B chez les Pts avec pneumonie à pneumocoque (ou autres) avec état de choc

Résultats 3

- **Etude Lodise TP (2007) :**
 - 515 Pts avec PAC, traités par M ou B durant les 24 premières h à l'hôpital
 - 254 M (lévofloxacine)
 - 261 B (bêta-lactamine + macrolide)
 - Conclusion : Amélioration du taux de survie si B chez Pts sévères (PSI V)

- **Etude Chokshi R (2007) :**
 - 108 Pts : ≥ 18 ans avec PAC à *S. pneumoniae*, confirmation Rx
 - 42 M
 - 66 B
 - Conclusion :
 - Pas de différence de mortalité entre les traitements M et B
 - Augmentation de la durée de séjour si Pt traité par B

Discussion 1 : Aspects méthodologiques, Biais des études

- **Etude Waterer:**

- B plus efficace sur le critère de la mortalité
- Biais de l'étude :
 - étude rétrospective donc non randomisée
 - groupes non homogènes

- **Etude Martinez:**

- B plus efficace sur le critère de la mortalité
- Biais de l'étude :
 - étude rétrospective donc non randomisée
 - groupes non homogènes (co-morbidités, antibiothérapie)
 - évolution de la prise en charge médicale car étude étendue sur 10 ans

Discussion 2 : Aspects Méthodologiques, Biais des études

- **Etude Baddour :**

- B plus efficace sur le critère de la mortalité
- Biais de l'étude :
 - étude prospective mais non randomisée
 - groupes non homogènes (VIH)
 - autres mesures thérapeutiques (ventilation mécanique)

- **Etude Rodriguez :**

- B plus efficace que M chez les patients avec choc
- Biais de l'étude :
 - étude prospective mais non randomisée
 - groupes non homogènes (bactériémie)
 - moins de la moitié de PAC chez ces pts avec choc sont à *S. pneumoniae*
 - survie « relative » des pts

Discussion 3 : Aspects Méthodologiques, Biais des études

- **Etude Lodise :**

- B plus efficace chez les pts sévères (PSI V)
- Biais de l'étude :
 - étude rétrospective donc non randomisée
 - groupes non homogènes (tachycardie)
 - 8,3% des PAC seulement à *S. pneumoniae* (n= 43/515)

- **Etude Chokshi :**

- Pas de différence de mortalité entre M et B
- Durée d'hospitalisation du groupe M inférieure à celle du groupe B
- Biais de l'étude :
 - étude rétrospective donc non randomisée
 - groupes non homogènes : pneumonie moins sévère dans le groupe M que dans le groupe B
 - effectif faible (n=108)

Discussion 5 : Comment expliquer une supériorité de la Bithérapie

- Élargissement du spectre
 - Couvrir à la fois *S. pneumoniae* et les intracellulaires et apparentés (macrolide ou quinolone + bêta-lactamine).
 - Mais aspect théorique (absence de co-infections)
- Synergie
 - Lors de ces 6 études: bêta-lactamine + macrolide = B la plus fréquente. Mais la synergie n'a jamais été prouvée
 - A l'inverse, certaines études anciennes avaient souligné l'existence d'un antagonisme entre macrolides et bêta-lactamines
- Eventuels intérêts d'associer macrolide et bêta-lactamine:
 - Activité du macrolide sur un pathogène atypique associé à *S. pneumoniae*
 - Activité **anti-inflammatoire** du macrolide

Discussion 6 : Questions et Hypothèses

- Effets immuno-modulateurs et anti-inflammatoires des macrolides.
 - Réponse immune face aux stimuli bactériens
 - TNF alpha , formes réactives de l'oxygène,
 - Dégranulation des PNN et leur apoptose.
 - Adhérence des *S. pneumoniae* aux cellules épithéliales de l'appareil respiratoire
 - Clairance muco-ciliaire.
- L'efficacité de la bithérapie a-t-elle été prouvée chez les patients plus sévèrement atteints de PAC à *S. pneumoniae*?
 - Etude Baddour : B associée à d'autres mesures thérapeutiques : VM
 - Etudes Rodriguez et Lodise : faible effectif de pneumonie à *S. pneumoniae*

Discussion 7 : Questions et Hypothèses

- Efficacité de la bithérapie sur les PSDP (Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline)
 - Aucune étude n'a démontré la supériorité de la B sur la M pour traiter les PSDP. (Etude Waterer : pts avec PSDP exclus de l'étude).
- Lien entre les PSDP et la mortalité
 - Etude Martinez : la résistance du *S. pneumoniae* à la pénicilline et à l'érythromycine est un facteur indépendant de la mortalité ($p = 0.02$).
 - Etudes anciennes (Metlay, Turett, Feikin) sur la relation entre résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline et mortalité et/ou complication. Mais présence de biais (absence d'ajustement sur la sévérité).
- Lien entre la résistance aux macrolides et la mortalité
 - Etude Lonks : impact de la résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides chez les pts atteints de PAC et traités par érythromycine
 - Conclusion : La résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides est associée à un échec clinique en cas d'utilisation d'un macrolide

Conclusion

- La démonstration formelle de la supériorité de la bithérapie pour le traitement d'une PAC à *S. pneumoniae* reste à démontrer.
- La bithérapie présenterait une utilité chez certaines populations de patients : forme sévère de PAC (PSI IV ou V), ou avec état de choc. Mais on ignore pourquoi.
- Seules de nouvelles études prospectives, randomisées, correctement planifiées pourraient le confirmer.

Alors....

Comment traïter ?

Les Obstacles

- Documentation rare
- Traitement probabiliste
- Résistances bactériennes
- Terrain
- Comorbidités,
- signes de gravité...

**Tentation de céder à la facilité :
molécule « qui fait tout »**

S. pneumoniae

H. influenzae

M. catharralis

S. aureus

K. pneumoniae

E. coli

M. pneumoniae

C. pneumoniae

L. pneumophila

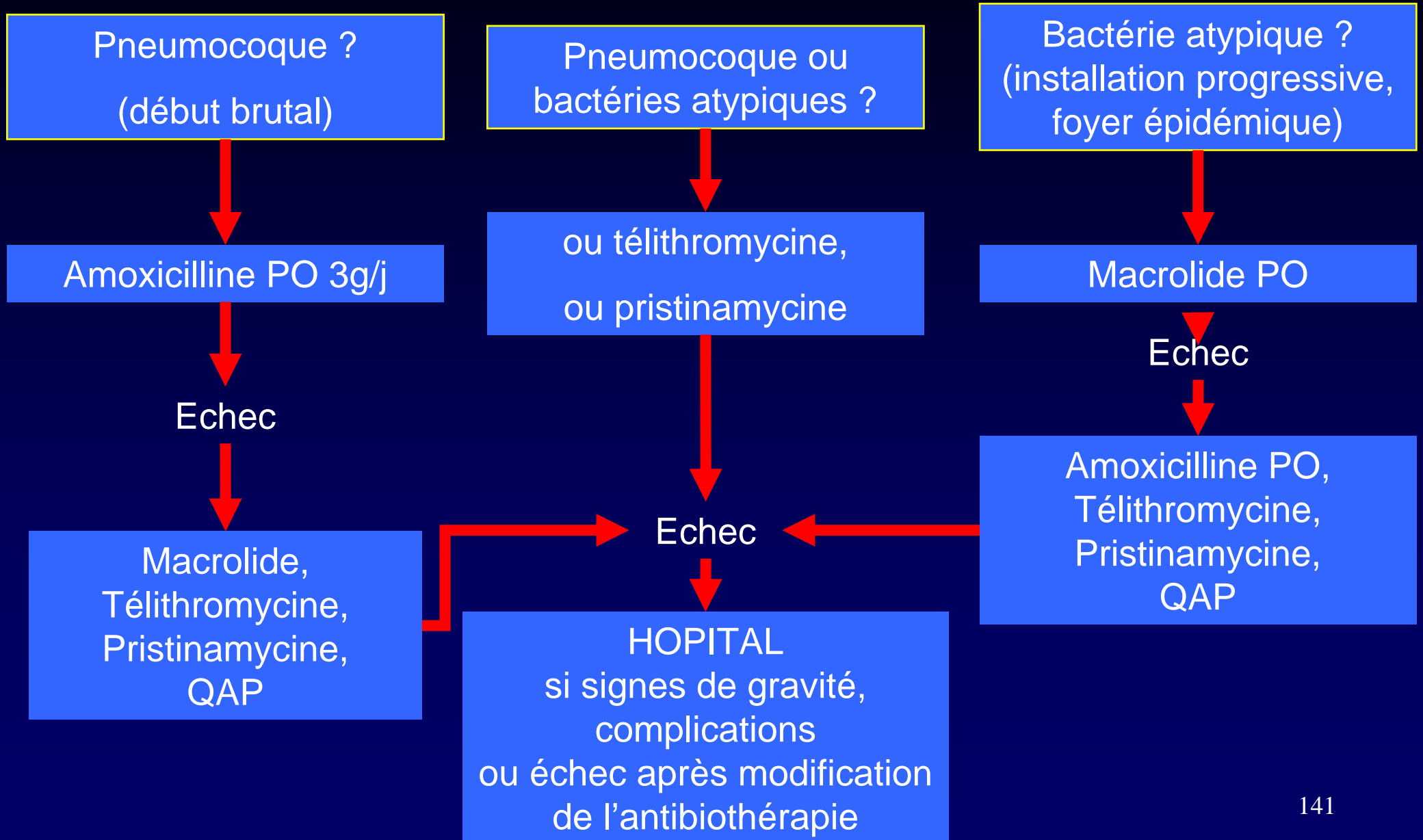
PAC : Principes de Prise en Charge

- Absence de corrélation :
 - Clinique/microbiologie
 - Radiologie/microbiologie
- Antibiothérapie probabiliste
- Importance du terrain +++
 - Facteurs de risque de mortalité
 - Signes de gravité

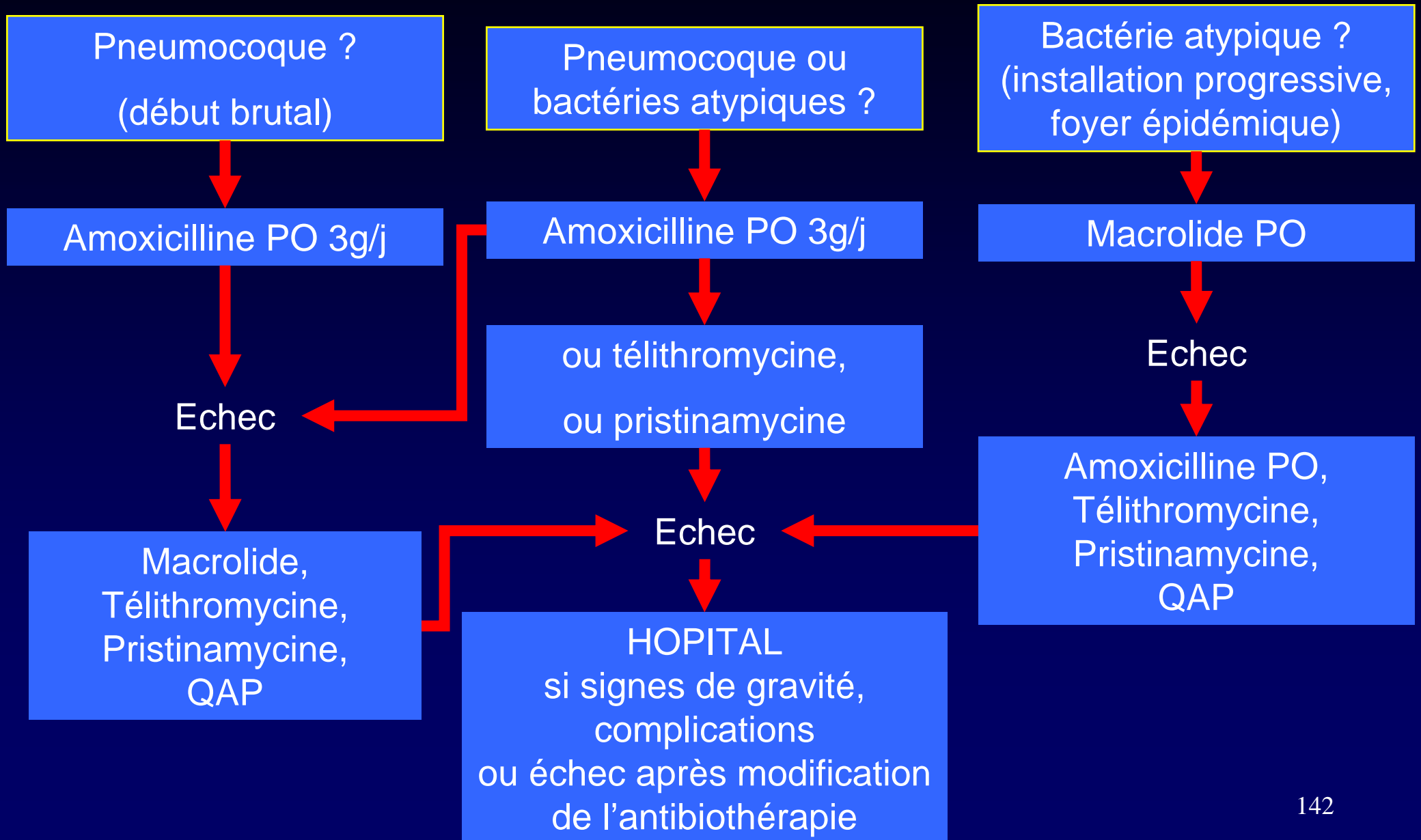
Recommandations Françaises

Pneumonie Aigue Communautaire (PAC) : Antibiothérapie probabiliste

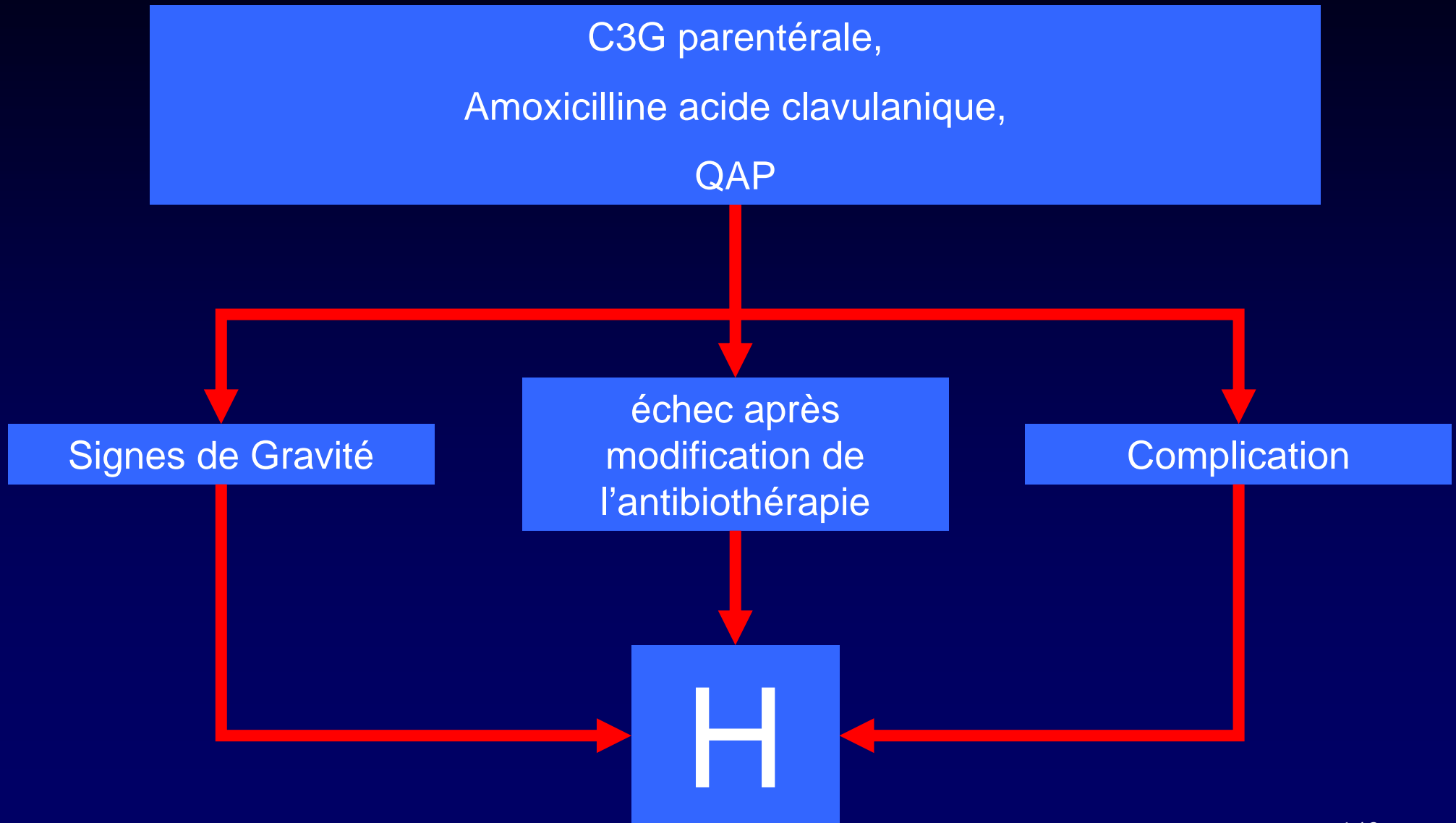
PAC : Sujet Sain : Idéalement



PAC : Sujet Sain



PAC : Adulte avec Facteurs de Risque



PAC

- Traitement le plus souvent probabiliste
- Diagnostic étiologique (hospitalisation) :
1 cas sur 2
- Pneumocoque : germe à prendre en compte prioritairement dans le choix thérapeutique
- Chez le sujet âgé, incidence non négligeable des bacilles à Gram négatif et des staphylocoques
- Place des virus probablement sous-estimée

PAC Présumées Virales

- En période de circulation de virus *influenza*
(Recommandation d'un groupe de travail de la SPILF) :
 - Traitement par inhibiteur de neuraminidase chez l'adulte et l'enfant dès l'âge de 1 an, à risque de grippe compliquée et quel que soit leur statut vaccinal
 - Début du traitement le plus tôt possible dans les 48 heures suivant l'apparition de la symptomatologie

PAC Présumées Bactériennes : Ambulatoire

| | 1^{er} choix | Échec amoxicilline à 48 h |
|-----------------------------------|---|---|
| Sujets jeunes sans comorbidité | amoxicilline 1 g x 3/j PO Ou pristinamycine 1 g x 3/jPO Ou télithromycine 800 mg/j PO | macrolide Ou pristinamycine 1 g x 3/jPO Ou télithromycine 800 mg/j PO |
| Sujets âgés sans comorbidité | amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO | FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO Ou moxifloxacine 400 mg/j PO |
| Sujets âgés institution | amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO Ou ceftriaxone 1 g/j IM/IV/SC Ou FQAP = lévofloxacine 500 mg/j PO moxifloxacine 400 mg/j PO | FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO Ou moxifloxacine 400 mg/j PO |

PAC Présumées Bactériennes : Ambulatoire

| | 1^{er} choix | Échec amoxicilline à 48 h |
|-----------------------------------|--|--|
| Sujets jeunes sans comorbidité | AMX 1 g x 3/j PO | MAC Ou PRI 1 g x 3/jPO Ou TEL 800 mg/j PO |
| | Ou PRI 1 g x 3/jPO Ou TEL 800 mg/j PO | |
| Sujets âgés sans comorbidité | AMX/CLAV 1 g x 3/j PO | FQAP LEV 500 mg/j PO Ou MOX 400 mg/j PO |
| Sujets âgés institution | AMX/CLAV 1 g x 3/j PO | FQAP LEV 500 mg/j PO Ou MOX 400 mg/j PO |
| | Ou CRO 1 g/j IM/IV/SC Ou FQAP = LEV 500 mg/j PO MOX 400 mg/j PO | |

PAC Présumées Bactériennes, non Sévères Hospitalisées

| | Arguments en faveur du pneumocoque | Pas d'arguments en faveur du pneumocoque | |
|---------------------------------|------------------------------------|---|---|
| | | 1 ^{er} choix | Si échec β -lactamine à 48 h |
| Sujets jeunes sans comorbidité | amoxicilline 1 g x 3/j PO/IV | amoxicilline 1 g x 3/j PO/IV Ou pristinamycine 1 g x 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO | Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine |
| Sujets âgés sans comorbidité | amoxicilline 1 g x 3/j PO/IV | amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO/IV Ou céfotaxime 1 g x 3/j IV Ou ceftriaxone 1 g/j IV Ou FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO) | Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine |
| Sujets âgés avec comorbidité(s) | amoxicilline 1 g x 3/j PO/IV | amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j IV Ou céfotaxime 1 g x 3/j IV Ou ceftriaxone 1 g/j IV Ou FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO) | Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine |

PAC Présumées Bactériennes, non Sévères Hospitalisées

| | Arguments en faveur du pneumocoque | Pas d'arguments en faveur du pneumocoque | |
|--|------------------------------------|--|--|
| | | 1 ^{er} choix | Si échec β -lactamine à 48 h |
| Sujets jeunes sans comorbidité | AMX 1 g x 3/j PO/IV | AMX 1 g x 3/j PO/IV | Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI |
| | | Ou PRI 1 g x 3/j PO Ou TEL 800 mg/j PO | |
| Sujets âgés ou Sujets avec comorbidité (s) | AMX 1 g x 3/j PO/IV | AMX/CLAV 1 g x 3/j PO/IV Ou CTX 1 g x 3/j IV Ou CRO 1 g/j IV | Associer MAC Ou substitution par TEL ou PRI |
| | | Ou FQAP : LEV 500 mg x 1 à 2/j PO ou MOX 400 mg/j PO | |

PAC Sévères : (Unités de soins Continus ou Réanimation)

| | 1^{er} choix |
|--|--|
| Sujets jeunes <i>sans comorbidité</i> | CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus MAC IV ou FQAP IV (LEV 500 mg x 2/j IV) |
| Sujets âgés <i>sans comorbidité</i> | CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus FQAP (LEV 500 mg x 2/j IV) |
| Sujets avec <i>comorbidité (s)</i> | CTX : 1-2g x 3/j perf IV ou CRO : 1-2 g/j IV plus FQAP (LEV 500 mg x 2/j IV) |
| | Si suspicion de <i>Pseudomonas</i> : PIP/TAZ : 4g x 3/j IV ou CFP : 2 g x 2/j IV ou IMP : 1 g x 3/j IV en association avec un aminoside et MAC IV ou FQAP IV (LEV 500 mg x 2/j IV) |

PAC : Posologie d'Amoxicilline

- Avant 1991 : 0.5 mg x 3
- Consensus 1991 : 1 g x 3
- Bédos, Carbon et Léophonte 1997 : 2 g x 3***
- SPILF, 2000 :
 - 1g x 3
 - si réa : 1 à 1,5 g / 4-6 h***

*** signes de gravité

Pneumonie Aigue Communautaire (PAC) : Antibiothérapie Documentée

PAC à *S. pneumoniae*

| | 1 ^{er} choix | 2 ^{ème} choix | Allergie β -lactamine |
|-----------------------|-----------------------------------|---|---|
| Péni-S et PSDP | AMX 3 g/j 10 j | TEL 800 mg/j 10 j ou PRI 3 g/j 10 j Si intolérance : LEV 500 mg/j 10 j ou MOX 400 mg/j 10 j | Idem 2 ^e choix |
| PRP (CMI \geq 4) | CTX IV 3 g/j 10 j ou CRO 1 g/j | AMX 4-6 g/j 10 j | TEL 800 mg/j 10 j ou LEV 500 mg/j 10 j ou MOX 400 mg/j 10 j |

Le POPI

PAC à Germes Intra-Cellulaires et Apparentés

| | 1 ^{er} choix | alternative |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| <i>M. pneumoniae</i> | MAC, CYC, SYN, KET | QUI |
| <i>C. pneumoniae</i> | DOXY, 200 mg/j PO, 10-15 j | MAC |
| <i>C. Psittaci</i> | DOXY, 200 mg/j PO, 10-15 j | |
| <i>C. burnetii</i> | CYC, 200 mg/j PO, 15 j | si allergie : RIF, QUI (CIP, OFX) |
| <i>L. Pneumophila</i> | MAC ou QUI | CYC, RIF en association |

CAP : ABT Documentée (I)

1^{er} Choix

Autres choix

S. pneumoniae

Péni-S

PEN G, AMX

C2G/C3G IV, PRI, TEL

Péni-R

Selon ABG, PEN G AMX

C3G parentérale (CTX, CRO),
QAP, VAN, LIN

H. influenzae

Blase -

AMX

PRI, QUI

Blase +

AMX-CLAV, C2G/C3G IV

QUI

B. pertussis

MAC

TMP-SMX

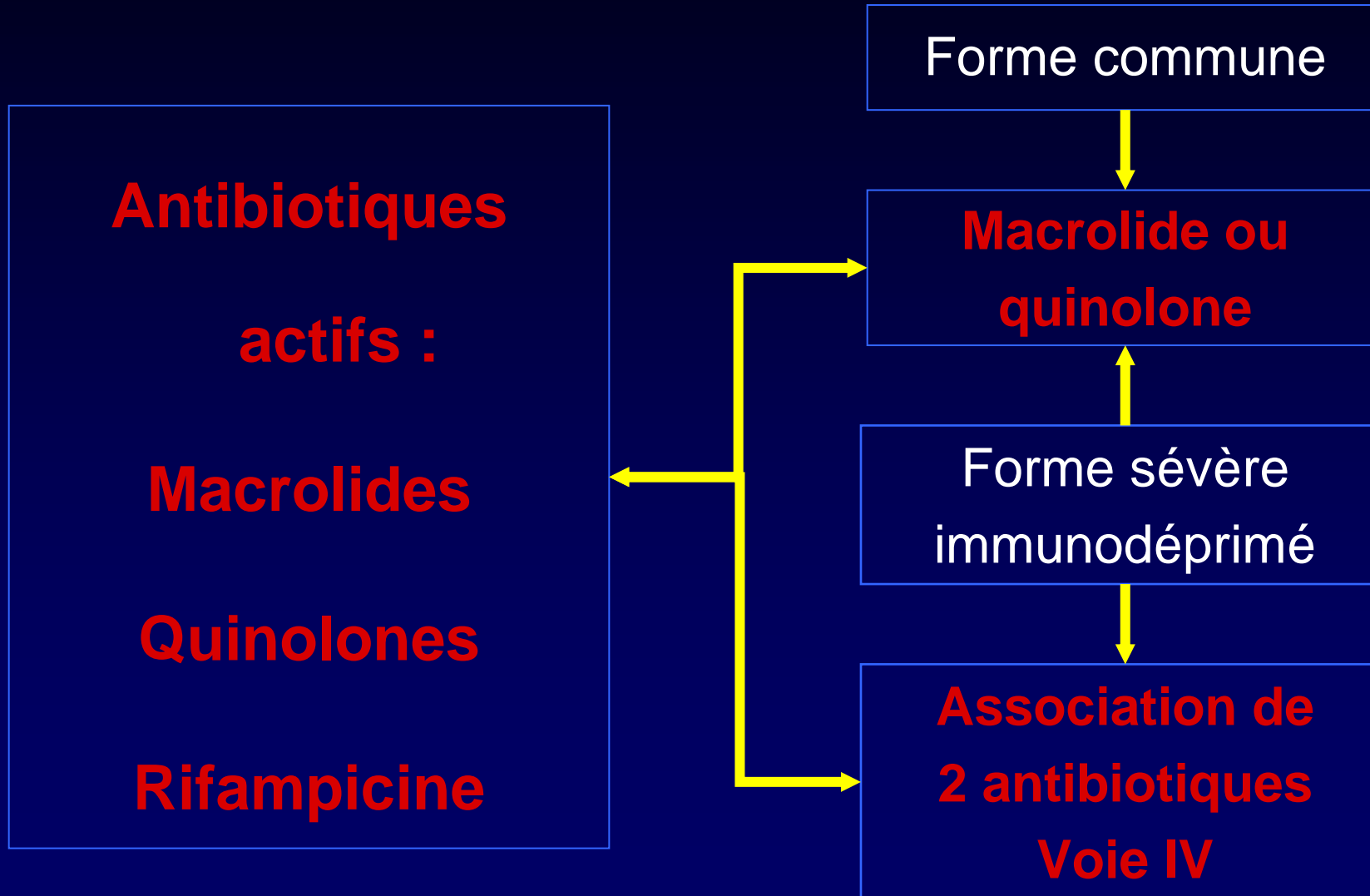
CAP : ABT Documentée (II)

| | 1 ^{er} Choix | Autres choix |
|-------------------------------------|-----------------------|---|
| <i>M. pneumoniae, C. pneumoniae</i> | MAC, CYC | QUIN |
| <i>Legionella sp</i> | QUIN, MAC | CYC |
| <i>C. psittaci, C. burnetii</i> | CYC | MAC |
| <i>F. tularensis</i> | CYC | GEN, STREPTO |
| <i>Y. pestis</i> | STREPTO, GEN | DOXY, QUIN |
| <i>B. Anthracis</i> | CIP, LEV, DOXY | Autres QUIN, β LACT si S, RIF, CLIN, CHL |

CAP : ABT Documentée (III)

| | 1 ^{er} Choix | Autres choix |
|---------------------------|--|----------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | C3G, CARB (surtout si BLASE +++) | β LACT + INHIB, QUIN |
| <i>P. aeruginosa</i> | β LACT antipseudo + CIP ou LEV ou AMG | AMG + CIP ou LEV |
| <i>B. pseudomallei</i> | CARB, CAZ | QUIN, TMP-SMX |
| <i>Acinetobacter sp</i> | CARB | CEPH+-AMG, COLI |
| <i>S. aureus</i> | | |
| <i>Méti S</i> | PEN M | CEF, CLINDA |
| <i>Méti R</i> | VAN, LIN | TMP-SMX |

PAC à *Legionella sp*



Bronchites aiguës
Exacerbations de
Bronchopneumopathie Chronique
Obstructive (E BPCO)

Bronchite Aigue, Adulte Sain

Virus

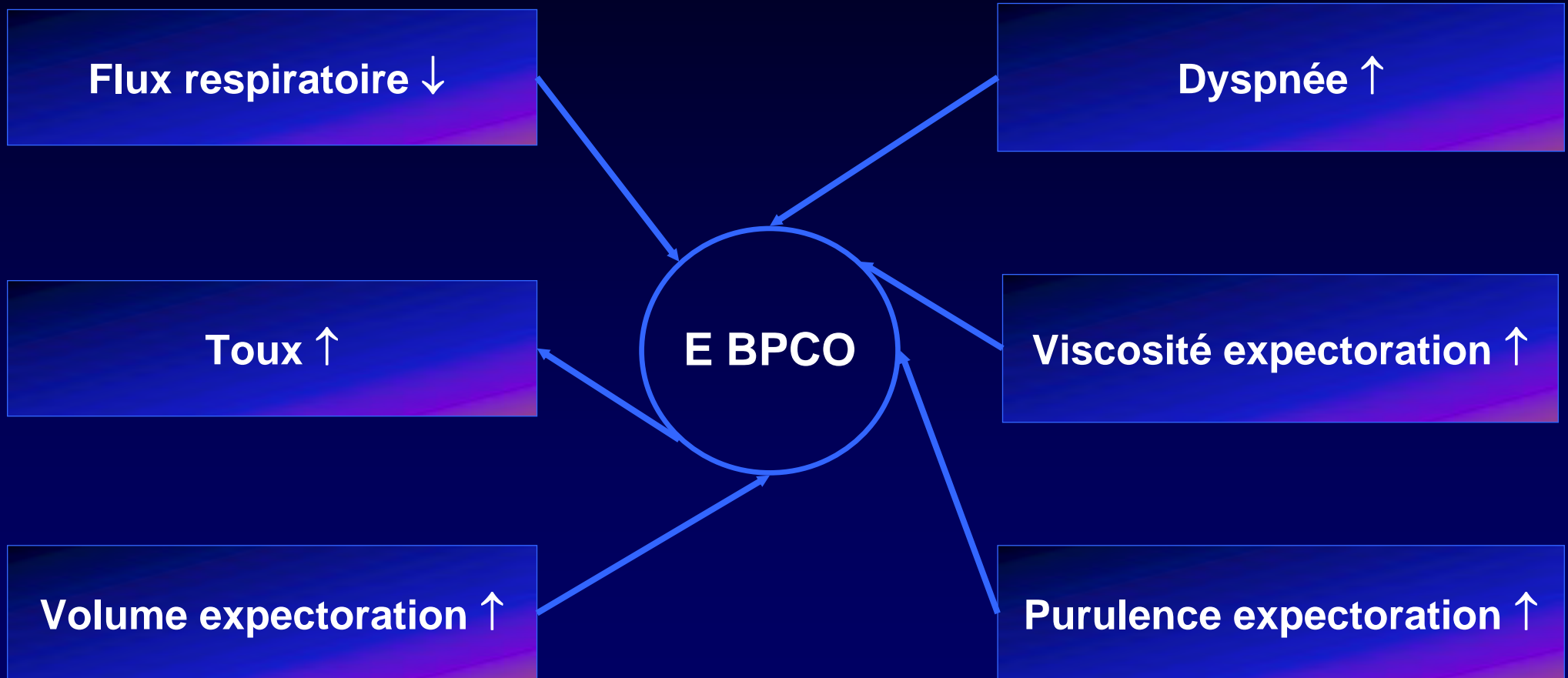
PAS D'ANTIBIOTIQUES

JAMAIS D'ANTIBIOTIQUES

Question 4

Quelles sont les indications et quels sont les choix pour l'antibiothérapie d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ?

Définition de l'E BPCO



Anthonisen NR *Ann Int Med.* 1987;106:196-204.

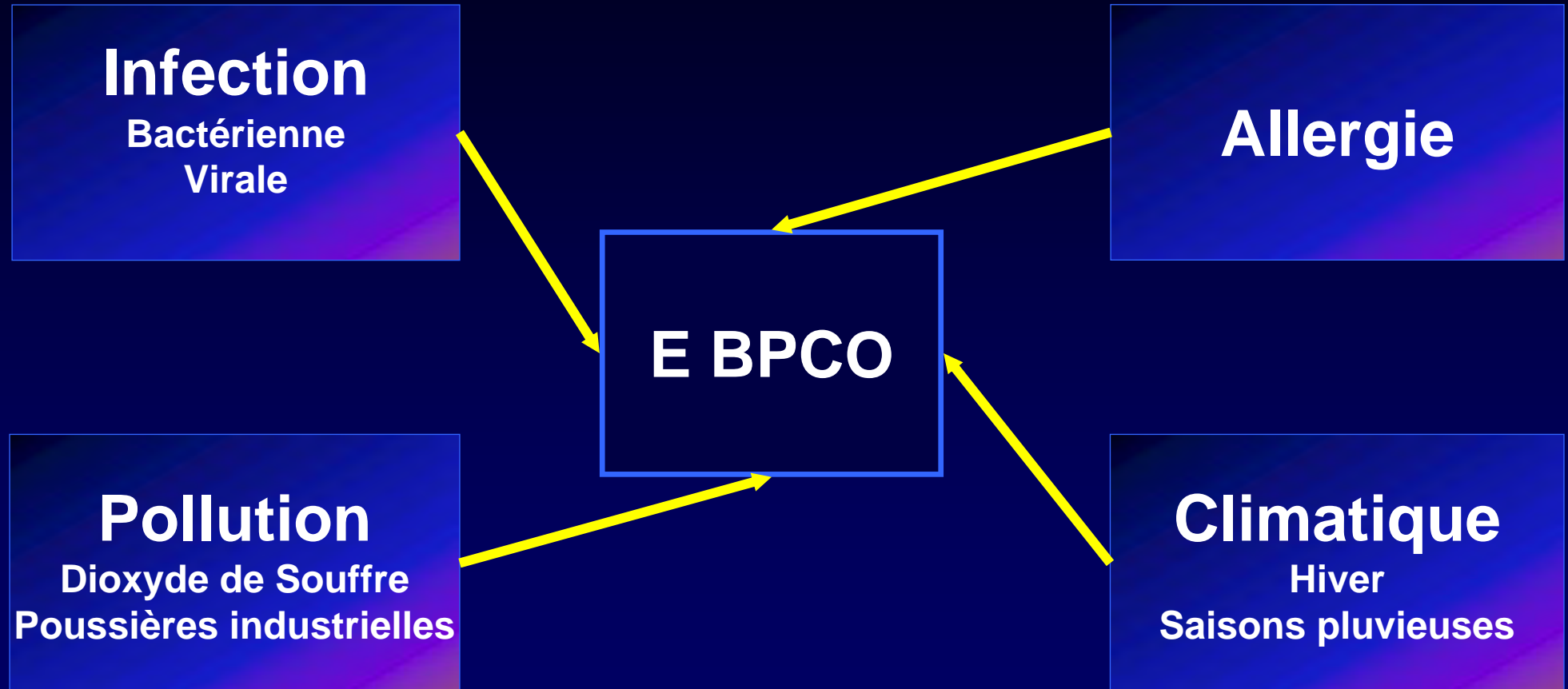
BPCO : Définition des Patients à Risque

- Au moins 1 facteur de risque :
 - Dyspnée de repos (ou VEMS < 35%
– en état stable, hypoxémie de repos)
 - Corticothérapie systémique au long cours
 - Exacerbations ≥ 4 par an
 - Comorbidité(s)
 - Antécédent de pneumonie

Causes des Exacerbations de BPCO

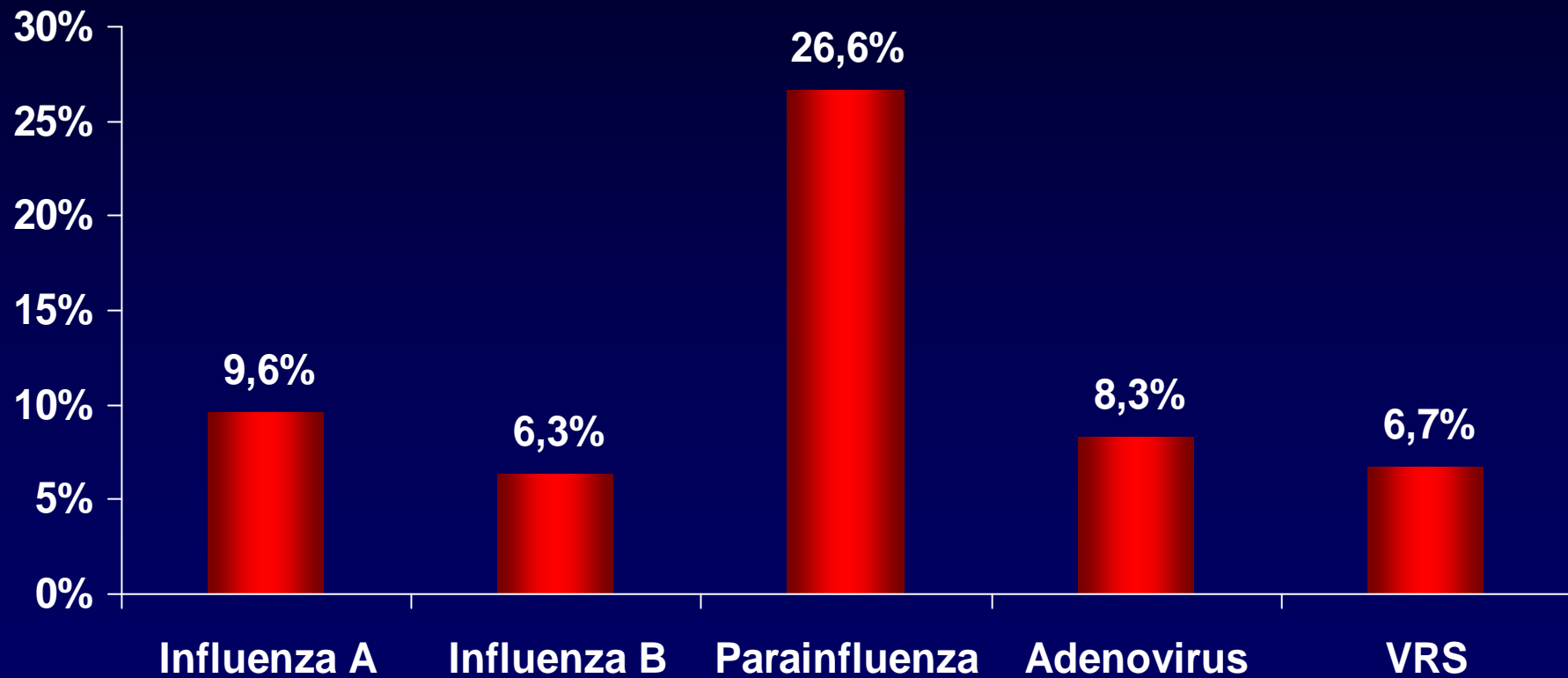
- Multiples, parfois intriquées
- Infectieuses (virales ou bactériennes) uniquement dans 50 % des cas
- Infections bactériennes essentiellement dues à *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, et plus rarement à *Pseudomonas aeruginosa* dans les BPCO d'évolution prolongée

Causes des E BPCO

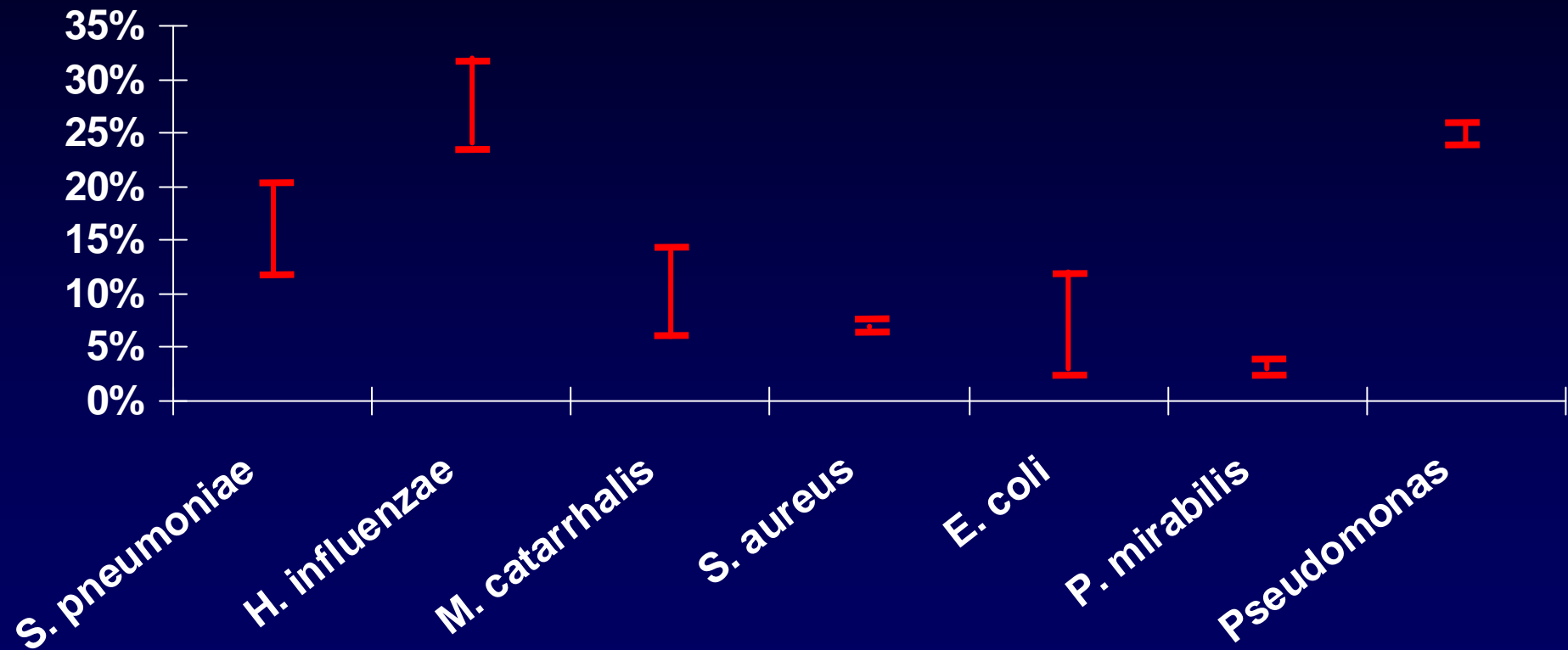


Ball P. *Chest*. 1995;108:43S-52S. Gump DW. *Am Rev Respir Dis*. 1976;113:465-74.

Principaux Virus Incriminés

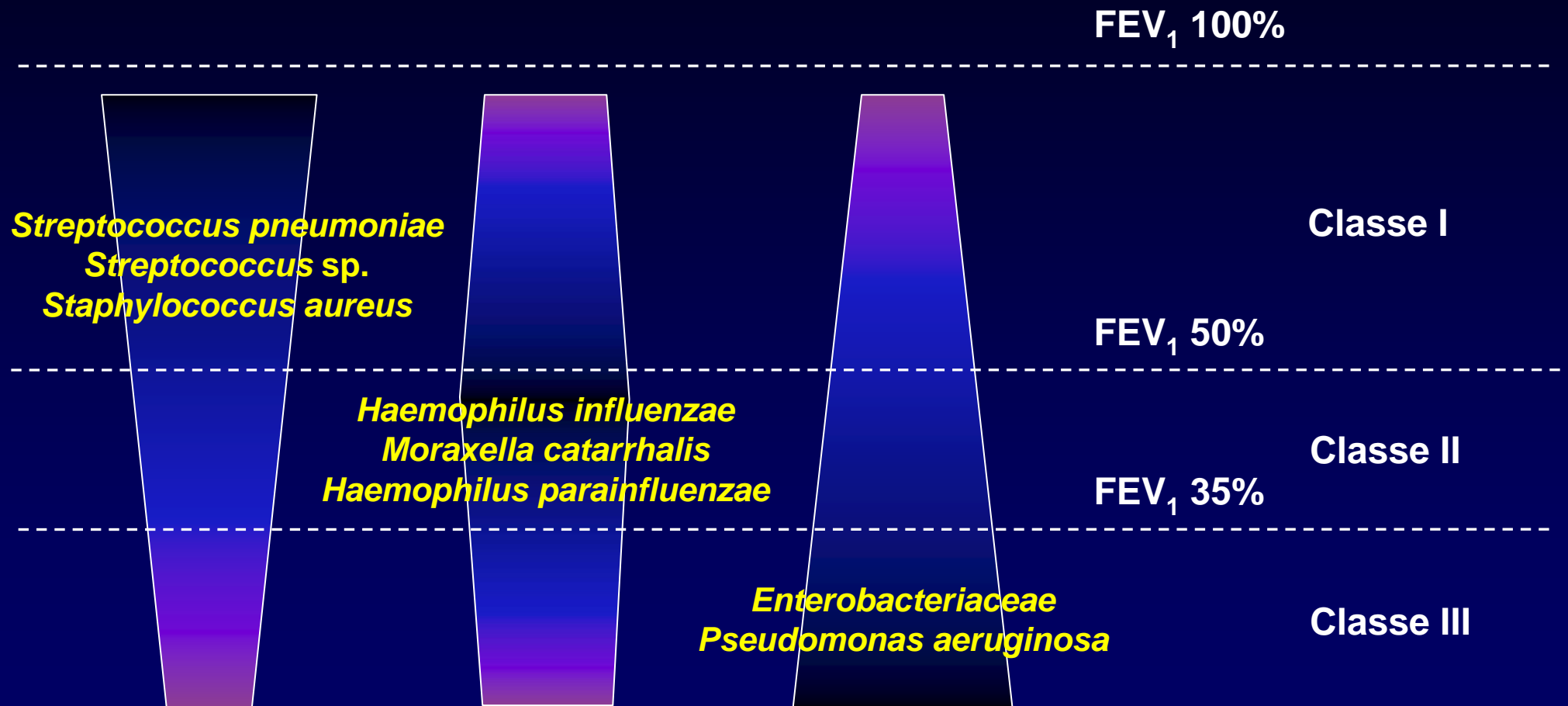


Principales Bactéries Incriminées



ECBC ou AET (aspiration endo trachéale)

Étiologie Bactérienne selon la Sévérité de la BPCO



Eller J, et al. *Chest*. 1998;113:1542-8.

Classification de la BPCO par Stades de Gravité

Basée sur les EFR

| Stade | Caractéristiques |
|---|---|
| 0 : Bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV ≥ 70 % |
| I : BPCO peu sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite |
| II : BPCO moyennement sévère ² | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • 30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite |
| III : BPCO sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS < 30 % de la valeur prédite. • ou présence d'insuffisance respiratoire chronique ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite |

¹ Cette échelle de dyspnée n'a pas de corrélation complète avec la classification de référence basée sur les EFR.

² Les sous stades IIA (50 % \leq VEMS < 80 %) et IIB (30 % \leq VEMS < 50 %) ne sont pas mentionnés dans ce tableau car ils n'ont pas d'impact sur l'indication d'une antibiothérapie.

Classification de la BPCO par Stades de Gravité

Basée sur les EFR

| Stade | Caractéristiques |
|---|---|
| 0 : Bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV ≥ 70 % |
| I : BPCO peu sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite |
| II : BPCO moyennement sévère ² | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • 30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite |
| III : BPCO sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS < 30 % de la valeur prédite. • ou présence d'insuffisance respiratoire chronique ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite |

Quel % de patients

- a eu des EFR à l'état de base ?
- Est en possession des résultats lors d'une EBPCO ?

¹ Cette échelle de dyspnée n'a pas de corrélation complète avec la classification de référence basée sur les EFR.

² Les sous stades IIA (50 % \leq VEMS < 80 %) et IIB (30 % \leq VEMS < 50 %) ne sont pas mentionnés dans ce tableau car ils n'ont pas d'impact sur l'indication d'une antibiothérapie.

Classification de la BPCO par Stades de Gravité

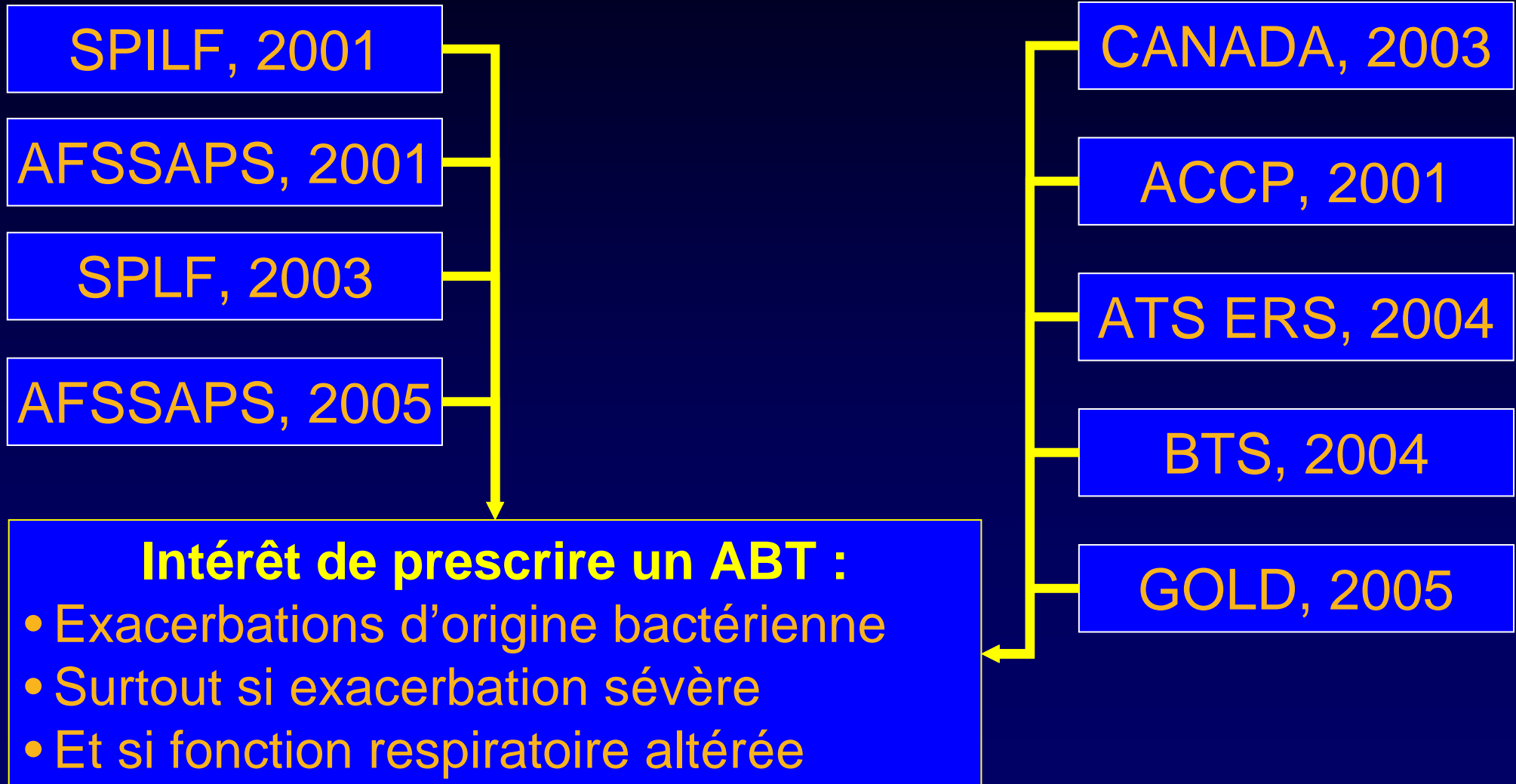
Basée sur les EFR et équivalence clinique en pratique courante

| Stade | Caractéristiques | Equivalence clinique ¹ évaluée en dehors de toute exacerbation |
|---|---|---|
| 0 : Bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV ≥ 70 % | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants • Absence de dyspnée |
| I : BPCO peu sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS ≥ 80 % de la valeur prédite | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants • Absence de dyspnée |
| II : BPCO moyennement sévère ² | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • 30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes chroniques (toux, expectoration) fréquents • Dyspnée d'effort |
| III : BPCO sévère | <ul style="list-style-type: none"> • VEMS/CV < 70 % • VEMS < 30 % de la valeur prédite. • ou présence d'insuffisance respiratoire chronique ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes chroniques (toux, expectoration) quasi constants • Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos |

¹ Cette échelle de dyspnée n'a pas de corrélation complète avec la classification de référence basée sur les EFR.

² Les sous stades IIA (50 % \leq VEMS < 80 %) et IIB (30 % \leq VEMS < 50 %) ne sont pas mentionnés dans ce tableau car ils n'ont pas d'impact sur l'indication d'une antibiothérapie.

Les Recommandations Publiées



Antibiothérapie des EBPCO

Exacerbation de BPCO stade I, II, III

Franche purulence verdâtre des crachats
(± augmentation du volume de l'expectoration et/ou de la dyspnée)

Oui

Non

Au moins 1 facteur de risque*

Oui

Non

Surveillance
Pas d'ABT

Amoxicilline acide clavulanique,
C2G orale (cefuroxime)
C3G (cefpodoxime, cefotiam,
ceftriaxone)
QAP

Amoxicilline
Macrolide
Pristinamycine
Télithromycine

Aggravation ou apparition
d'une franche purulence
verdâtre

Echec :
ECBC (*Pseudomonas* ?) Radio

*Dyspnée de repos (ou VEMS < 35% en état stable, hypoxémie de repos), Corticothérapie systémique au long cours, Exacerbations ≥ 4 par an, Comorbidité(s), Antécédent de pneumonie^{1,73}

Critères d'Indication de l'Antibiothérapie

- Fonction du stade de gravité de la BPCO évalué, en dehors de toute exacerbation, sur une échelle de dyspnée (cf. dia suivante)
 - **Absence de dyspnée** : pas d'antibiotique
(Recommandation de grade A)
 - **Dyspnée d'effort** : antibiotique seulement si expectoration franchement purulente verdâtre (Recommandation de grade C)
 - **Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos** : antibiotique systématique (Recommandation de grade A)

EBPCO : Indications et Choix de l'Antibiothérapie (EBPCO)

| Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation | Indication | Choix |
|---|--|---|
| Absence de dyspnée | Pas d'antibiotique | |
| Dyspnée d'effort | Antibiotique seulement si expectoration franchement purulente verdâtre | Amoxicilline 3g/j Céphalosporine de 2 ^e génération orale (céfuroxime-axétil) Céphalosporine de 3 ^e génération orale (cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) Macrolide Pristinamycine Télithromycine |
| Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos | Antibiotique systématique | Amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j d'amoxicilline) Céphalosporine de 3 ^e génération injectable (céfotaxime I.V. ou ceftriaxone IV, IM ou SC) Fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine) |

Les fluoroquinolones anti-pneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une fluoroquinolone, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de 3 mois (Recommandation de grade A). De plus, ces fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en institution (risque de transmission de souches résistantes) et chez les sujets âgés sous corticothérapie par voie générale (risque accru de tendinopathie) (Recommandations de grade A)

Optimisation de l'Antibiothérapie

- Ne pas utiliser les céphalosporines orales dans les formes graves d'exacerbation de BPCO (**Accord professionnel**)
- EFR doivent à réaliser systématiquement à distance de l'exacerbation pour affiner les critères de prescription pour les épisodes ultérieurs (cf. dia précédente)
- Durée de traitement
 - 5 jours dans les formes peu sévères (stade 2) (Accord professionnel)
 - 7 à 10 jours maximum dans certains cas sévères (Recommandation de grade A)
- En cas d'échec, faire un ECBC et une radio de thorax. L'ECBC pour adapter éventuellement l'antibiothérapie en cas de modification de la flore bactérienne avec notamment présence de *Pseudomonas*

En conclusion....

En conclusion....

... C'est bien difficile !!!

L'Antibiotique Idéal pour les VRB

- Large spectre : cocci à Gram +, bacilles à Gram -, atypiques et apparentés
- Résistance à l'hydrolyse enzymatique bactérienne
- Bonne diffusion dans les tissus respiratoires et l'expectoration
- Rapports des concentrations **tissulaires/CMI** et **sériques/CMI** élevés vis-à-vis des cibles :
 - *S. pneumoniae*
- Facilité d'administration : bonne observance
- Pas de dosage sub-optimal (résistance)
- Profil de tolérance et sécurité convenable

Back up

Tableau 1

| Ref | Waterer GW 2001 (4) | Martinez JA 2003 (5) | Baddour LM 2004 (6) |
|------------------------------|---|---|--|
| Type d'étude (durée) | Rétrospective (4 ans et 7 mois) | Rétrospective (10 ans) | Prospective (2 ans et 1 mois) |
| Randomisation | Non | Non | Non |
| Période d'étude | 01/01/1996 au 31/07/2000 | 01/1991 au 12/2000 | 01/12/1998 au 31/12/2000 |
| Nombre de Pts | 225 Pts dont 99 M, 102 B, 24 >B | 409 Pts (hôpital de Barcelone) | 592 Pts de 21 hôpitaux des 6 continents |
| Age moyen | 60 | Non défini | Non défini |
| Critères d'inclusion | Pt ≥ 18 ans avec PAC, confirmation Rx, et hémoculture positive à pneumocoque | Pt avec PAC et hémoculture positive à pneumocoque ayant reçu une beta lactamine ± un autre antibiotique | Pt ≥15 ans avec hémoculture positive à pneumocoque |
| Critères d'exclusion | Immunodépression, Pts sous corticoïdes, ATB débutés 24h après admission, résistance aux ATB initiaux, Pts hospitalisés dans le mois précédent | Non définis | Pt n'ayant pas reçu d'ATB au premier jour d'admission, ou ABT différée ou non compatible |
| Critères d'évaluation | Mortalité durant l'hospitalisation | Mortalité durant l'hospitalisation | Mortalité à 14 jours |
| Bactériémie | 100% | 100% | 100% |
| Traitement | Groupe M (n = 99), groupe B (n = 102) et groupe >B (n = 24) | 238 Pts: beta lactamine + un macrolide ± autre ATB. 171 Pts: beta lactamine sans macrolide ± autre ATB | Groupe M (n=47) et groupe B (n=47) |
| Mortalité | Mortalité globale:29/225=12,9% dont 18 M (18%), 7 B(6,9%) (M vs B p=0,02), 4 D | Mortalité globale:35/409 = 9%. BL sans Mc 17/171=10% et BL+Mc 18/238=8% (p=0,3) | Mortalité ensemble des Pts: M:10,4%, B:11,5% (p=NS), Mortalité Pts sévères : M: 55,3% (26/47), B: 23,4% (11/47) (p=0,0015) |
| Conclusions | Taux de mortalité plus élevée chez M que chez B | Baisse du taux mortalité chez les Pts sélectionnés et traités par BL+Mc. Ajout de macrolide recommandé aussi pour pneumonie dont agent non connu | Effet bénéfique de la bithérapie sur les Pts sévèrement atteints. Durée idéale 3 à 4 jours |

Tableau 2

| Ref | Rodriguez A 2007 (7) | LodiseTP 2007 (8) | Chokshi R 2007 (9) |
|------------------------------|--|---|--|
| Type d'étude (durée) | Cohorte prospective (1 an et 2 mois) | Cohorte rétrospective (4 ans) | Cohorte rétrospective (4 ans) |
| Randomisation | Non | Non | Non |
| Période d'étude | 01/12/2000 au 28/02/2002 | 01/10/1999 au 31/05/2003 | 01/01/2000 au 01/07/2001 |
| Nombre de Pts | 529 Pts de 33 hôpitaux d'Espagne dont 270 avec choc. Etude centrée sur les pts avec choc | 515 Pts dont 254 M (lévofloxacine) et 261 B (BL+Mc) | 108 Pts dont 42 M, 66 B |
| Age moyen | 60 | M : 71,6 ± 11,4, B: 70,6 ±12,6 | 51 |
| Critères d'inclusion | Pt ≥ 18 ans avec PAC, confirmation Rx | Pt avec PAC, traités par M ou B durant les 24 premières heures à l'hôpital | Pt ≥18 ans avec PAC à S.pneumoniae, confirmation Rx |
| Critères d'exclusion | Pt avec infection respiratoire autre que PAC | Pt décédé durant les premières 24h admission, Pts ayant reçu d'autres ATB dans les premières 48h, Pts hospitalisés pendant 14 jours dans les 30 jours précédent l'admission | Pts ayant seulement reçu des soins palliatifs et ceux transférés d'une autre unité |
| Critères d'évaluation | Mortalité à 28 jours. Durée de ventilation | Mortalité à J14 et J30 | Mortalité et durée d'hospitalisation |
| Bactériémie | M: 7/52 (12%) B:54/218 (24%) (p=0,05) | M : 9/254 (3,5%) B : 16/261 (6,1%) (p=0,2) | 100% |
| Traitement | Groupe M (n=52) et groupe B (n=218) | Groupe M (n = 254) et groupe B (n = 261) | Groupe M (n=42) et groupe B (n=66) |
| Mortalité | J28 pour les Pts avec choc: M: 30/52 (57,7%), B: 100/218 (45,9%) (p=0,01). Durée de ventilation : M: 20,9J +/- 28,3, B: 12,7J+/-14,9 (p=0,04) | Ensemble des Pts : Mortalité à J14 : M:14/254 (5,5%) vs B: 10/261 (3,8%) (p=0,4), Mortalité à J30: M:27/254=10,6% vs B:17/261=6,5% (p=0,1) Pts avec PSI V: Mortalité à J14 : M: 11/41 (26,8%) vs B: 4/49 (8,9%) (p=0,02), Mortalité à J30 : M : 15/41 (36,6%) vs B: 9/49(18,4%) (p=0,05) | Mortalité globale : 17/108 = 16%, dont 10% pour M et 18% pour B (p=0,03), Pts PSI IV/V : M:25%, B:31% (p=0,6) Durée d'hospitalisation: M: 5,2J +/-6,3; B:9,1J +/-9,5 (p=0,05) |
| Conclusions | Amélioration du taux de survie avec B chez les Pts avec pneumonie à pneumocoque (ou autres) avec état de choc. | Evolution meilleure avec B chez Pts sévères (stade V) | Pas de différence de mortalité entre les traitements M et B, augmentation de la durée de séjour si Pt traité par B |

Tableau 3

| Etude | En faveur de la monothérapie (M) | En faveur de la bithérapie (B) |
|----------------------|---|---|
| Waterer (4) | | <ul style="list-style-type: none"> - B plus efficace sur le critère de la mortalité - Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude rétrospective donc non randomisée 2) groupes non homogènes : pneumonie moins sévère dans le groupe M que le dans groupe B |
| Martinez (5) | | <ul style="list-style-type: none"> - B plus efficace sur le critère de la mortalité - Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude rétrospective donc non randomisée 2) groupes non homogènes (co-morbidités, antibiothérapie) 3) évolution de la PEC médicale car étude étendue sur 10 ans |
| Baddour (6) | | <ul style="list-style-type: none"> - B plus efficace sur le critère de la mortalité - Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude prospective mais non randomisée 2) groupes non homogènes : plus de pts atteints du VIH dans le groupe M que dans le groupe B 3) la bithérapie a pu être associée à d'autres mesures thérapeutiques comme la ventilation mécanique |
| Rodriguez (7) | | <ul style="list-style-type: none"> - B plus efficace que M chez les patients avec choc - Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude prospective mais non randomisée 2) groupes non homogènes : pts avec bactériémie plus nombreux dans le groupe B que dans le groupe M 3) moins de la moitié de PAC chez ces pts avec choc sont à <i>S. pneumoniae</i> 4) survie « relative » des pts |
| Lodise (8) | | <ul style="list-style-type: none"> - B plus efficace chez les pts sévères (PSI V) - Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude rétrospective donc non randomisée 2) groupes non homogènes : plus de tachycardie dans le groupe B que dans le groupe M 3) 7,1% des PAC seulement sont à <i>S. pneumoniae</i> |
| Chokshi (9) | <ul style="list-style-type: none"> - Pas de différence de mortalité entre M et B - Durée d'hospitalisation du groupe M inférieure à celle du groupe B -Biais de l'étude : <ol style="list-style-type: none"> 1) étude rétrospective donc non randomisée 2) groupes non homogènes : pneumonie moins sévère dans le groupe M que dans le groupe B 3) effectif faible (n=108) | |

Comparison of β -Lactam and Macrolide Combination Therapy versus Fluoroquinolone Monotherapy in Hospitalized Veterans Affairs Patients with Community-Acquired Pneumonia[∇]

Thomas P. Lodise,^{1,2*} Andrea Kwa,^{1,3} Leon Cosler,¹ Reetu Gupta,¹ and Raymond P. Smith⁴

Albany College of Pharmacy,¹ Ordway Research Institute,² and Stratton VA Medical Center,⁴ Albany, New York, and Singapore General Hospital, Singapore³

Received 3 January 2007/Returned for modification 18 February 2007/Accepted 10 August 2007

Comparison of BLactam and Macrolide Combination Therapy vs Fluoroquinolone Monotherapy...in Hospitalized Pts with CAP

- To compare empirical BLM combination therapy with F monotherapy for patients with severe CAP (class V)
- Retrospective study, October 1999 to May 2003
- Outcome measures : 14-day mortality, 30-day mortality, and LOS.
- 261 patients received BLM and 254 received F
- Disease severity was similar for the two treatment groups at admission, and the presence of tachycardia was the only difference noted.
- For PSI class V patients, there were
 - Lower 14-day and 30-day mortality rates with BLM than with F
 - 14-day rates : 8.2% versus 26.8% [*P* 0.02]
 - 30-day rates : 18.4% versus 36.6% [*P* 0.05])
- No differences in mortality between treatment groups were noted for the lower PSI classes.
- The overall median LOS was significantly longer for the BLM combination group
 - 6.0 days versus 5.0 days, respectively [*P* 0.01]
 - No difference in LOS was noted among PSI class V patients.
- **Our study showed that improved outcomes may be realized with BLM in cases of severe CAP. A randomized clinical study is warranted based on these results.**

- 515 Pts PAC
 - Traitement par MonoTT ou BiTT durant les 24 premières heures à l'hôpital
 - 254 MonoTT (lévofloxacine)
 - 261 BiTT (bêta-lactamine + macrolide)
- Conclusion :
 - Amélioration du taux de survie avec BTT chez Pts sévères (PSI V)
 - BiTT plus efficace chez les pts sévères (PSI V)
- Biais de l'étude :
 - Etude rétrospective donc non randomisée
 - Groupes non homogènes (tachycardie)
 - 8,3% des PAC seulement sont à *S. pneumoniae* (n= 43/515)

Lodise TP AAC 2007;51:3977–3982