

**Les fluoroquinolones (FQ)
ont une place dans le traitement des
pneumopathies communautaires sévères !**



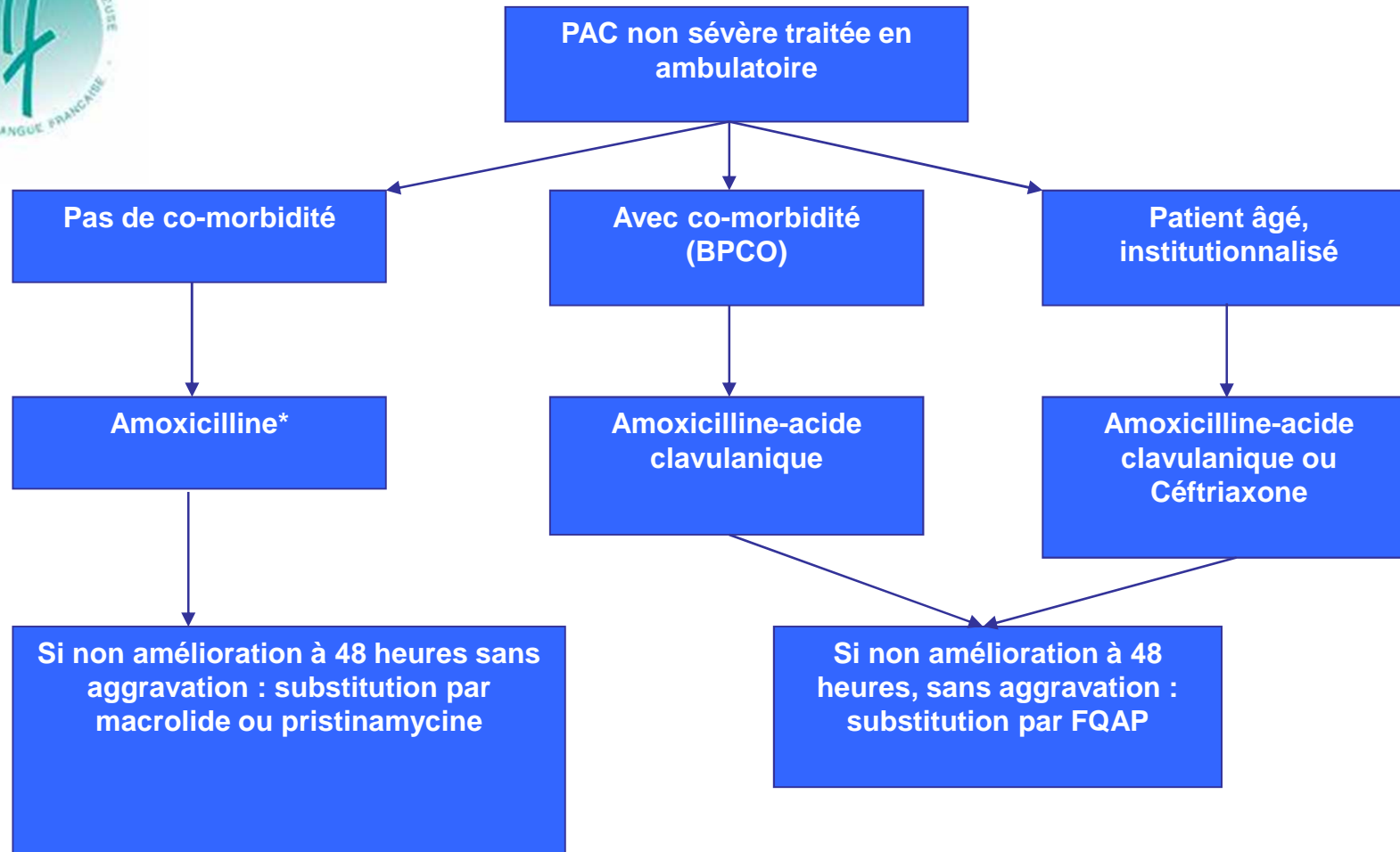
Pierre Tattevin
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
INSERM U 835
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes, France



Pourquoi des FQ dans les PAC sévères?

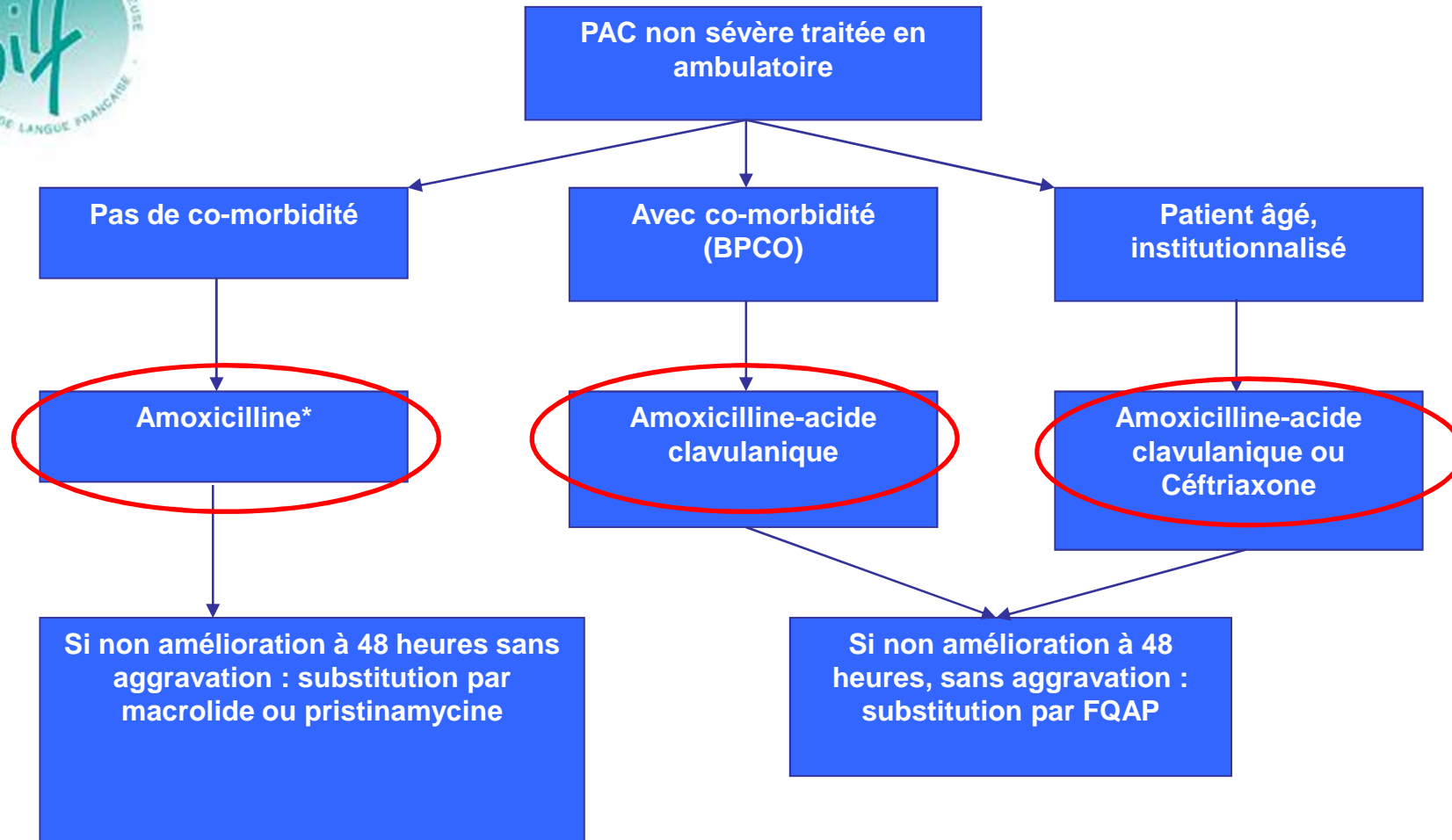
1. Il faut couvrir les légionelloses (> 10% des PAC sévères)
2. Les FQ sont plus efficaces que les macrolides dans le traitement des légionelloses sévères
3. La prescription systématique de FQ dans les PAC sévères est 'une goutte d'eau' dans la consommation des FQ
4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça
5. Les macrolides ne sont pas des anges non plus
6. Jean-Ralph m' a demandé de vous causer de ça

PAC ambulatoire



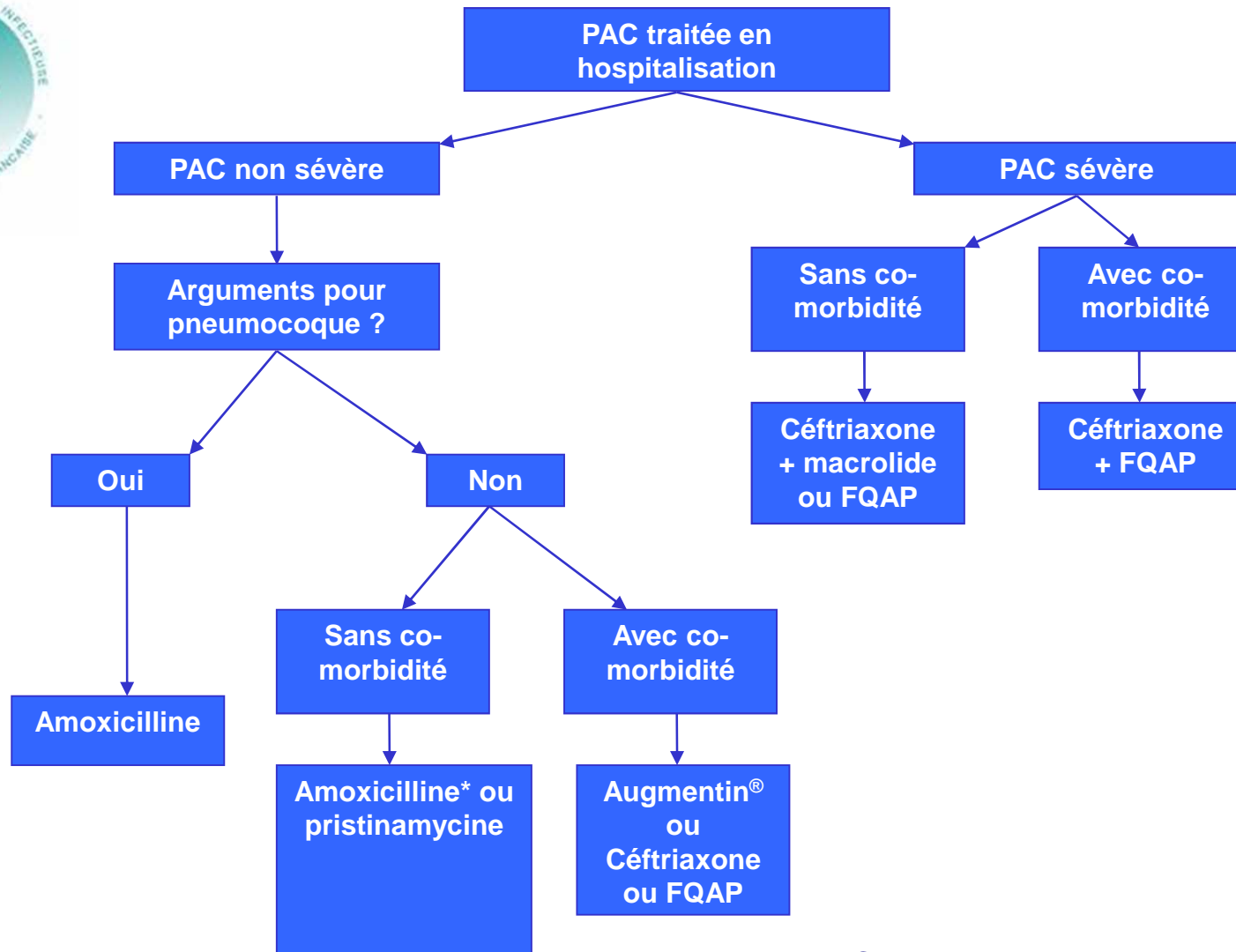
*Contexte grippal: amoxicilline-acide clavulanique

PAC ambulatoire



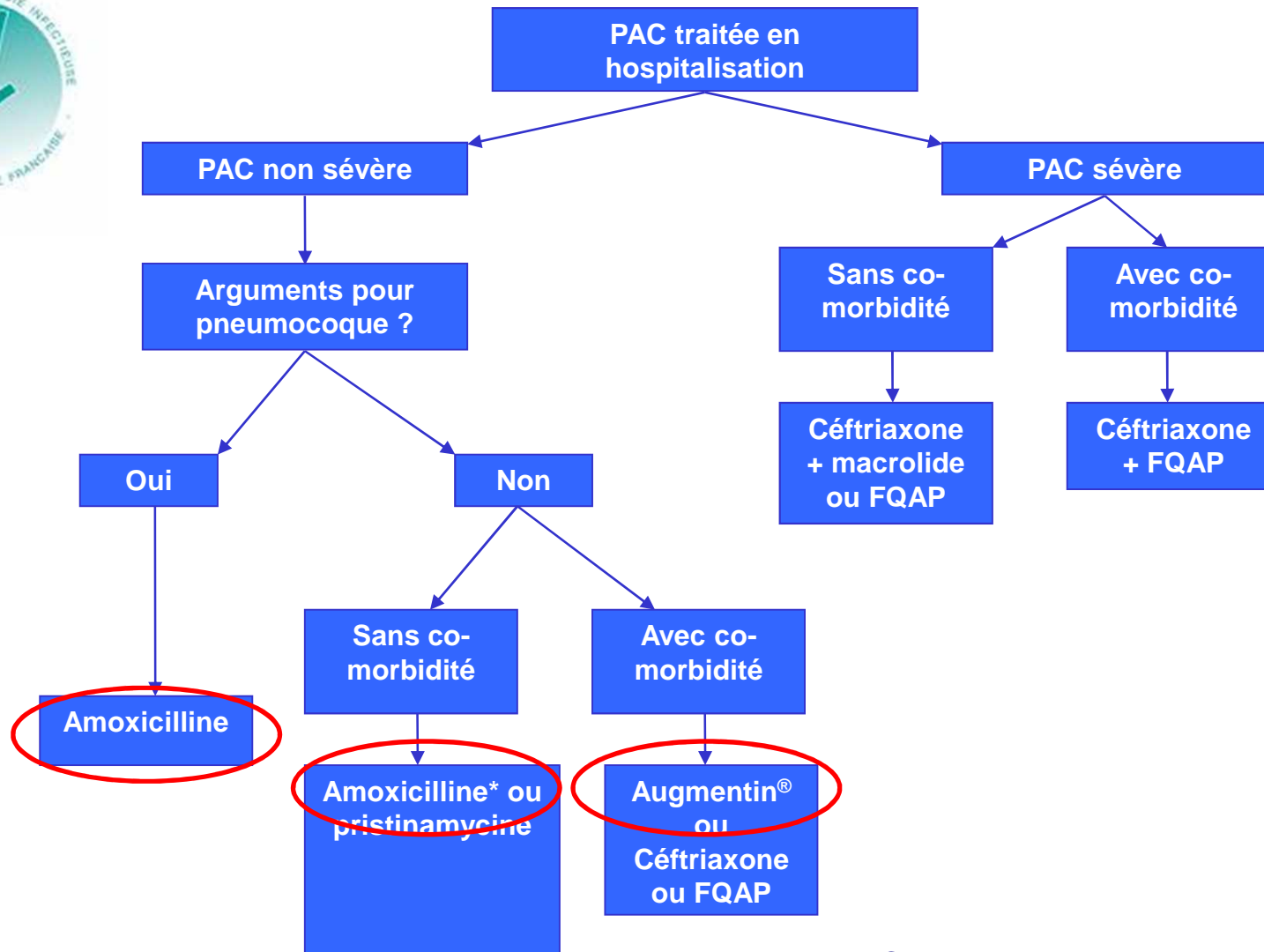
*Contexte grippal: amoxicilline-acide clavulanique

PAC hospitalisée



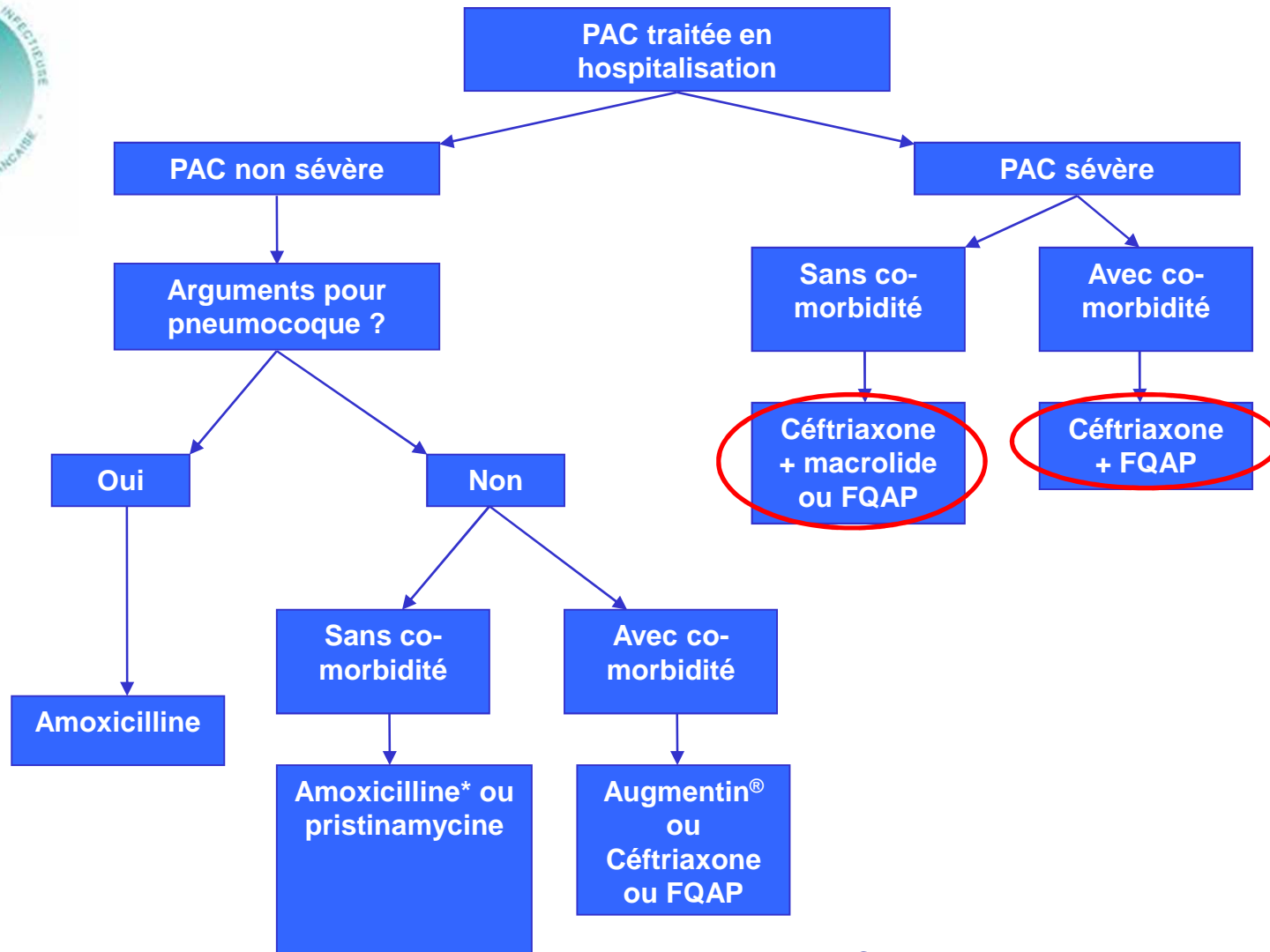
*Contexte grippal: amoxicilline-acide clavulanique

PAC hospitalisée



*Contexte grippal: amoxicilline-acide clavulanique

PAC hospitalisée



*Contexte grippal: amoxicilline-acide clavulanique

1. Il faut couvrir les légionelloses

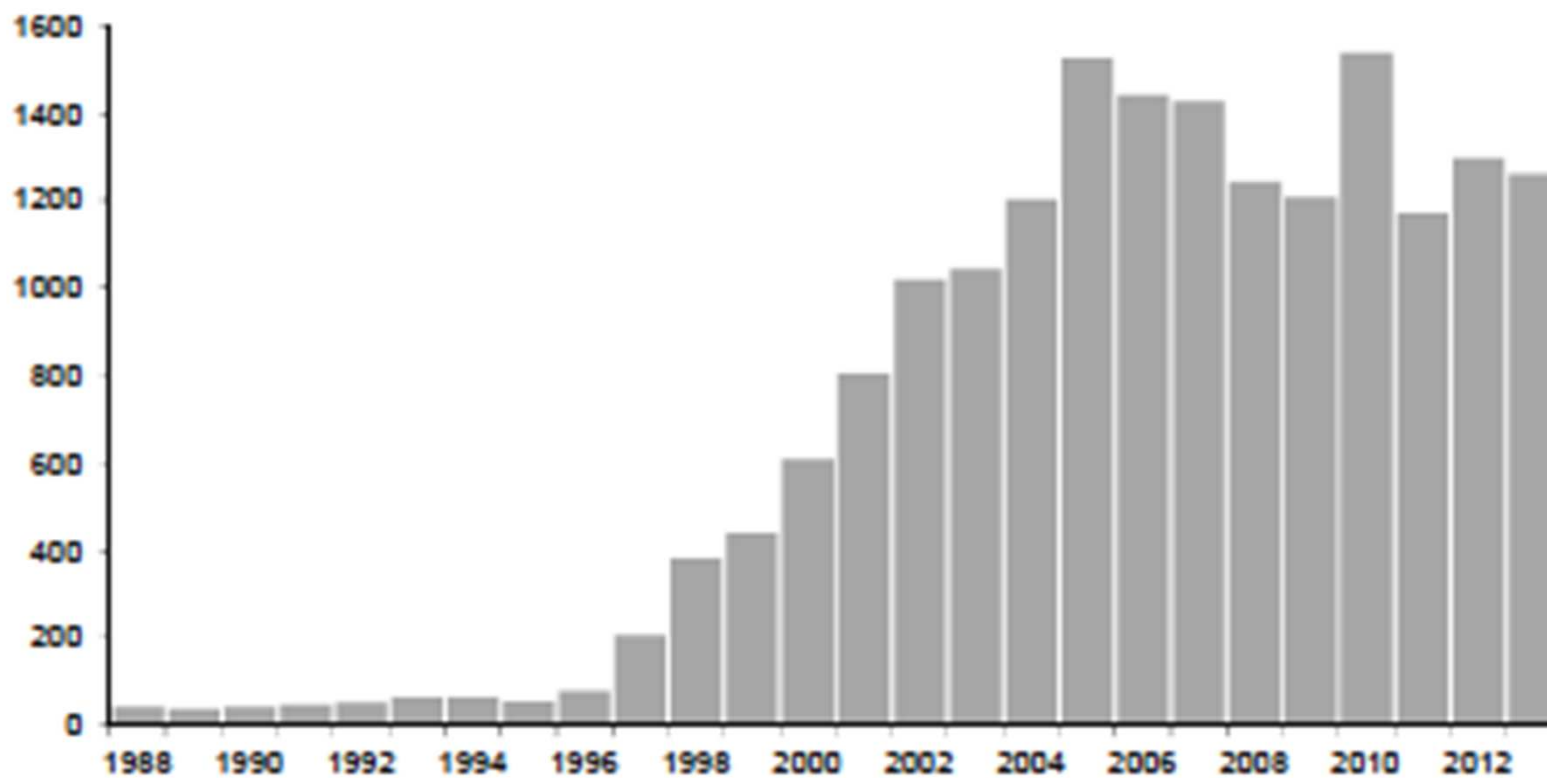
Table 2: **Most common causative factor in community-acquired pneumonia by site of care**

Outpatients (mild)	Non-ICU inpatients	ICU (severe)
<i>S pneumoniae</i>	<i>S pneumoniae</i>	<i>S pneumoniae</i>
<i>M pneumoniae</i>	<i>M pneumoniae</i>	<i>Legionella spp</i>
<i>H influenzae</i>	<i>C pneumoniae</i>	<i>H influenzae</i>
<i>C pneumoniae</i>	<i>H influenzae</i>	Gram-negative bacilli
Respiratory viruses*	<i>Legionella spp</i>	<i>S aureus</i>
	Aspiration respiratory viruses*	

ICU=Intensive care unit. *Influenza A and B, adenovirus, RSV, parainfluenza.
Based on collective data.^{18,19,24-30,33,35,36}

File TM, Lancet 2003

Evolution du nombre de cas de légionellose en France, 1988-2013





2. Les FQ sont plus efficaces que les macrolides dans les légionelloses sévères

- FQ > macrolides *in vitro*
- FQ > macrolides (sauf azithromycine) **dans les modèles expérimentaux (cobayes)**
- FQ > macrolides **dans les études observationnelles**
- Probabilité d' une étude randomisée portant sur les légionelloses sévères ~ **0** => **se positionner 'sans' !**

Facteurs pronostiques au cours des légionelloses admises en réanimation (Rennes, 1990-2001)

Etude observationnelle légionelloses très sévères (intubées)

- Mortalité 14/43 (35%)
- Facteurs pronostiques analyse multivariée
 - Score gravité SAPS II > 46 (OR 8,7 [1,15-66,7]; p=0,036)
 - Durée symptômes > 5 j avant réa (OR 7,4 [1,17-47,6])
 - FQ précoces, < H8 réa (OR 0,8 [0,03-0,97]; p=0,035)

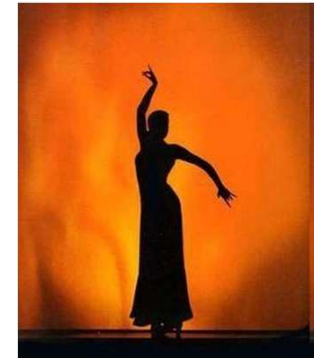


FQ versus macrolides dans le traitement des légionelloses (Espagne, 1995-2002)

Etude prospective observationnelle multicentrique (n=130)

■ 2 groupes

- Macrolides, n=76 (érythro 33, clarythro 44)
- FQ, n=54 (lévoflo 50, oflo 4)



■ Mortalité macrolides 6/76 (7,8%) vs. FQ 3/54 (5,5%)

■ Pas de différence significative entre les 2 groupes, sauf:

- Délai apyrexie (macrolides 77 h vs. FQ 48 h; $p < 0,001$)
- Durée séjour (tendance: macrolides 9,9 j vs. FQ 7,6 j; $p = 0,09$)

Lévofoxacine vs. macrolides lors d'une épidémie de légionellose communautaire (Murcie, 2002)

Etude prospective observationnelle monocentrique

- > 800 cas suspectés (292 documentés hospitalisés)
 - Clarithromycine vs. lévofoxacine
 - LGN + graves dans le groupe FQ (insuf. respi, 27% vs. 12%, p=0,03)
- => Séjours + courts, moins de complications avec lévofoxacine

	Fine score ≥ 4				All patients			
	Macrolide ^a (n = 11)	Lvfx (n = 29)	P	IR (95% CI)	Macrolide (n = 65)	Lvfx (n = 143)	P	IR (95% CI)
Experienced complications	3 (27.2)	1 (3.4)	.02	9 (0.8–79.3)	3 (4.6)	1 (0.6)	.08	7.6 (0.6–55.9)
Hospital stay, mean days (95% CI)	11.3 (5.9–16.7)	5.5 (4.5–6.5)	.04	...	7.2 (4.6–9.8)	4.4 (4.1–4.7)	.03	...

Lévofloxacine vs. macrolides dans le traitement des légionelloses hospitalisées (Barcelone, 1995-2003)

Etude prospective observationnelle monocentrique

- 139 légionelloses documentées hospitalisées

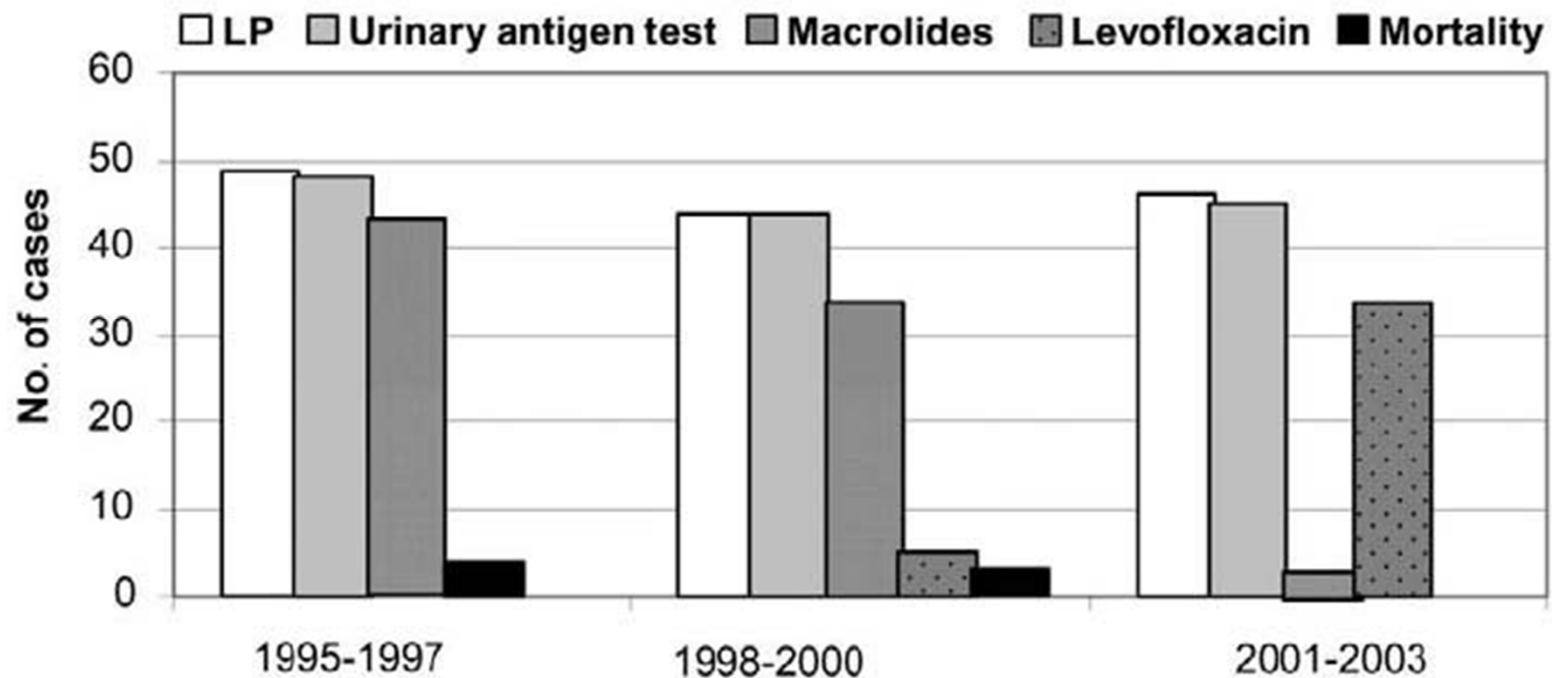


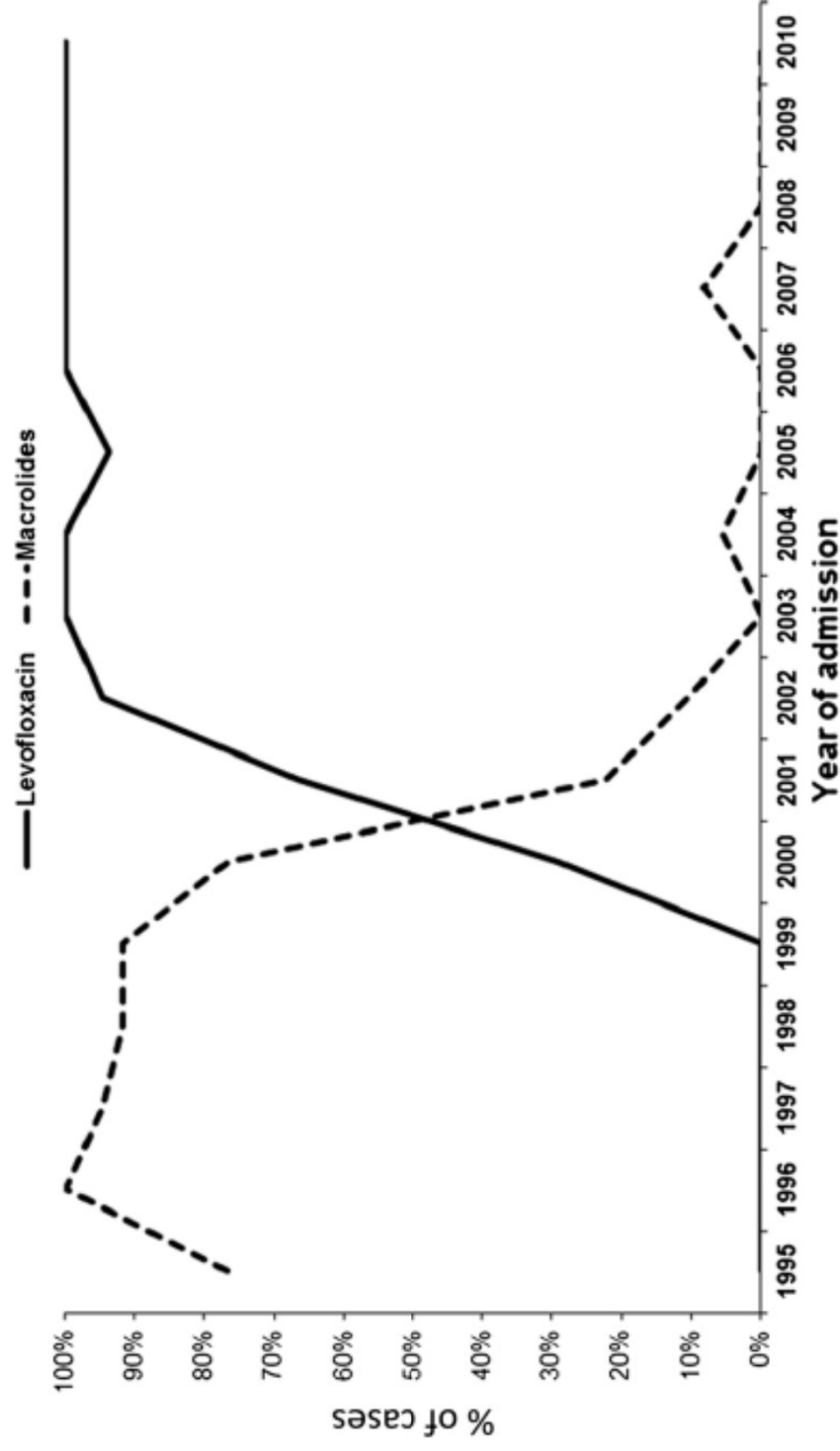
Table 2. Clinical outcomes for 120 patients with community-acquired *Legionella* pneumonia treated with either levofloxacin or macrolides.

Clinical outcome	Lvfx treatment group (n = 40)	Macrolide treatment group ^a (n = 80)	P
Time to defervescence, days ^b			<.001
Mean ± SD	2.50 ± 1.90	6.10 ± 6.49	
Median (IQR)	2.0 (1.0–3.0)	4.50 (3.0–7.0)	
Time to resolution of cough, days			<.001
Mean ± SD	3.11 ± 1.41	5.20 ± 2.75	
Median (IQR)	3.0 (2.0–4.0)	5.0 (3.0–7.0)	
Time to resolution of chest pain, days			.893
Mean ± SD	3.75 ± 2.31	3.89 ± 3.07	
Median (IQR)	3.0 (2.0–6.0)	3.0 (2.0–5.5)	
Time to achieve clinical stability, days			.002
Mean ± SD	3.55 ± 2.54	6.62 ± 6.68	
Median (IQR)	3.0 (2.0–4.0)	5.0 (3.0–7.0)	
Length of hospital stay, days			.014
Mean ± SD	9.73 ± 5.7	14.48 ± 13.11	
Median (IQR)	8.0 (7.0–10.0)	10.0 (7.0–18.0)	

Community-Acquired Legionella pneumophila Pneumonia

A Single-Center Experience With 214 Hospitalized Sporadic Cases Over 15 Years

Diego Viasus, MD, PhD, Silvana Di Yacovo, MD, Carolina Garcia-Vidal, MD, PhD,
Ricard Verdguer, MD, Frederic Manresa, MD, PhD, Jordi Dorca, MD, PhD,
Francesc Gudiol, MD, PhD, and Jordi Carratalà, MD, PhD



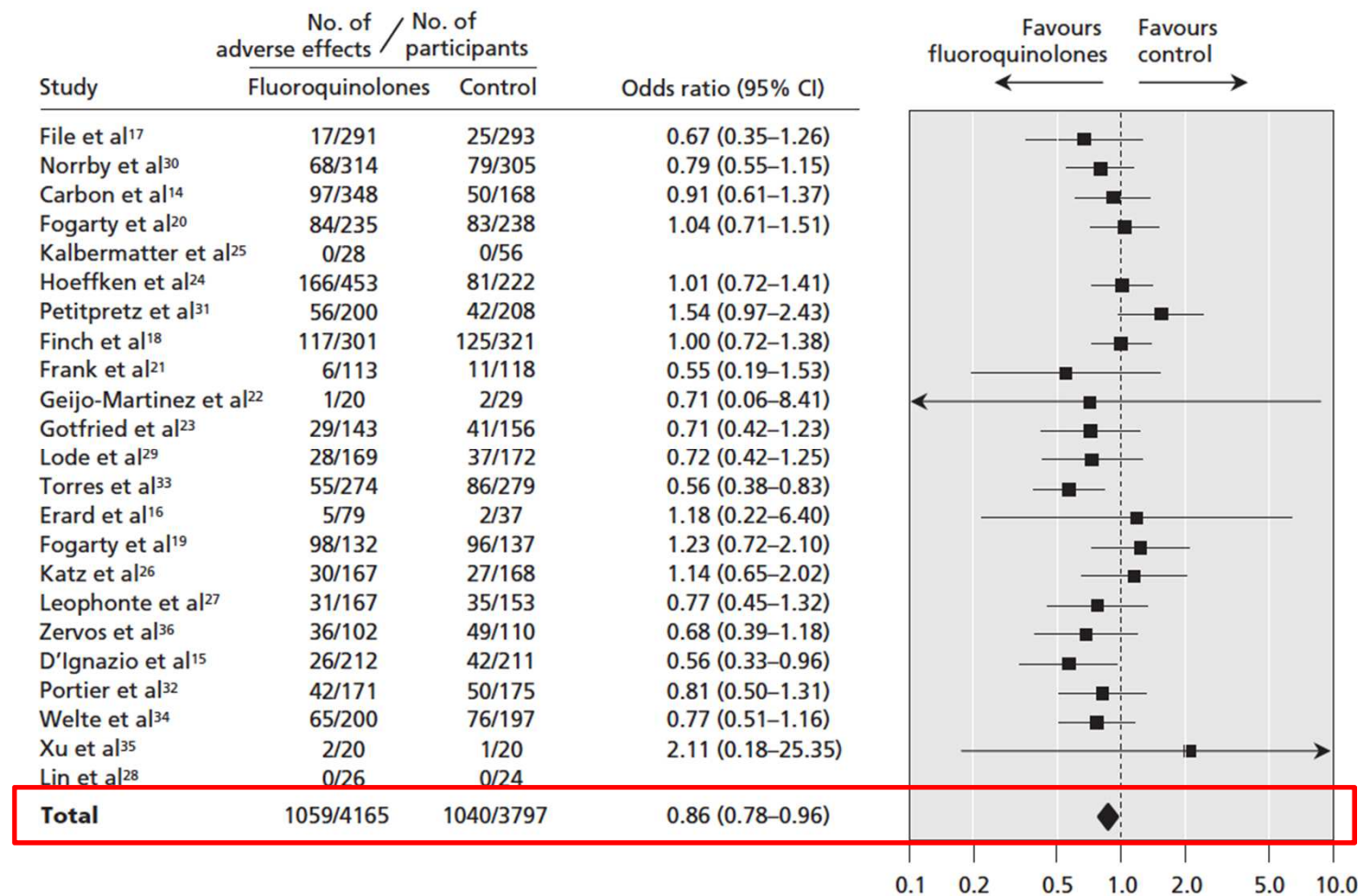
Facteurs pronostiques légionellose Barcelone (n=214)

TABLE 3. Factors Associated With Severe Disease (ICU Admission and Death) in Patients With *L. pneumophila* Pneumonia: Multivariate Analysis

Characteristic	Nonsevere <i>L. pneumophila</i> Pneumonia (n=173)*	Severe <i>L. pneumophila</i> Pneumonia (n=41)*	P	OR (95% CI)
Age, mean ± SD, yr	58.6 (13.3)	56.3 (15.8)	0.33	0.47 (0.16–1.30)
Male sex	134 (77.5)	30 (73.2)	0.56	2.28 (0.88–5.88)
Current/former smoker	122 (70.5)	33 (82.5)	0.12	2.96 (1.01–8.62)
Alcohol abuse	65 (37.6)	19 (46.3)	0.30	0.82 (0.33–2.01)
Comorbid conditions	97 (56.1)	22 (53.7)	0.78	0.66 (0.27–1.61)
Tachypnea	58 (36.7)	33 (84.6)	<0.001	
Altered mental status	20 (11.6)	16 (39)	<0.001	
Septic shock at presentation	1 (0.6)	4 (9.8)	<0.001	
Multilobar pneumonia	62 (35.8)	25 (61)	0.003	
Respiratory failure	98 (56.6)	33 (80.5)	0.005	
Hyponatremia	43 (25.9)	12 (30)	0.59	
Hypoalbuminemia	94 (57.3)	30 (78.9)	0.01	
High-risk PSI classes†	68 (39.5)	32 (78)	<0.001	9.10 (3.52–23.4)
Macrolide use during admission	62 (35.8)	23 (56.1)	0.01	2.40 (1.03–5.56)
Levofloxacin use during admission	105 (60.7)	20 (48.8)	0.16	
Inappropriate antibiotic therapy	16 (9.2)	8 (19.5)	0.06	2.97 (1.01–8.74)

Méta-analyse FQ vs. 'autres' dans les PAC

23 essais cliniques randomisés (7000 patients)



Méta-analyse FQ vs. macrolides dans les PAC

16 essais cliniques randomisés (4989 patients)

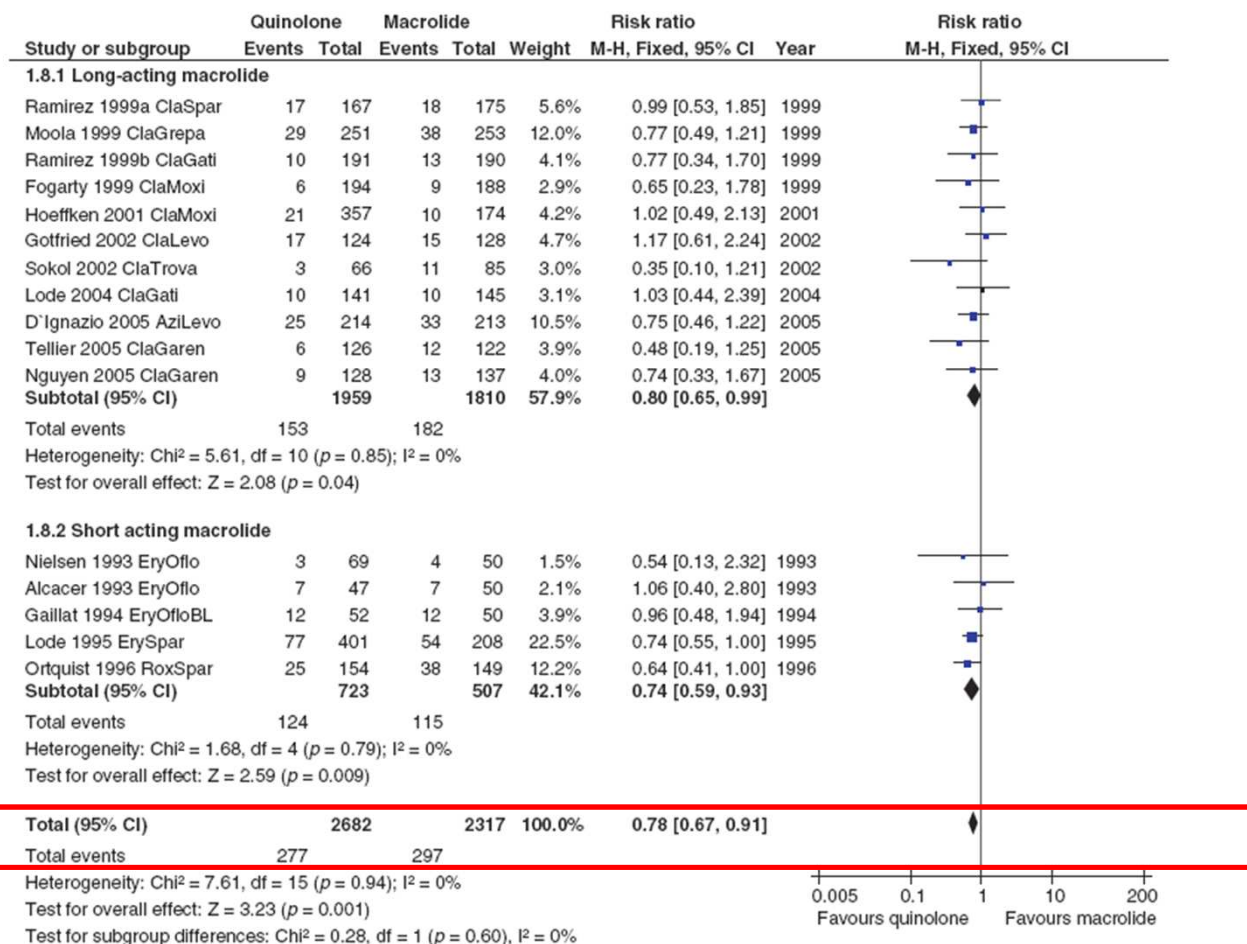


FIG. 3. Clinical failure. Studies are labelled by name of first author, year of publication and interventions¹, subgrouped by type of macrolide and sorted by year of publication. ¹Ery, erythromycin; Oflo, ofloxacin; BL, beta-lactam; Spar, sparfloxacin; Rox, roxithromycin; Cla, clarythromycin;

Qu'en pensent les experts ?

2 catégories

- Ceux qui pensent que **C3G + macrolides ~ C3G + FQ**
 - *Guidelines France, USA, UK, Canada*
- Ceux qui se mouillent pour une **meilleure efficacité des FQ**
 - **Paul Edelstein (Clin Infect Dis 1995)**
 - *'Il n'y aura pas d'essai randomisé dans les LGN sévères (faisabilité)*
 - *Il faut se décider avec les données disponibles*
 - *Je privilégie FQ si risque décès (gravité, comorbidités)'*
 - **Thomas File (Lancet 2003)**
 - **Choix préférentiel PAC sévère = C3G + FQ**



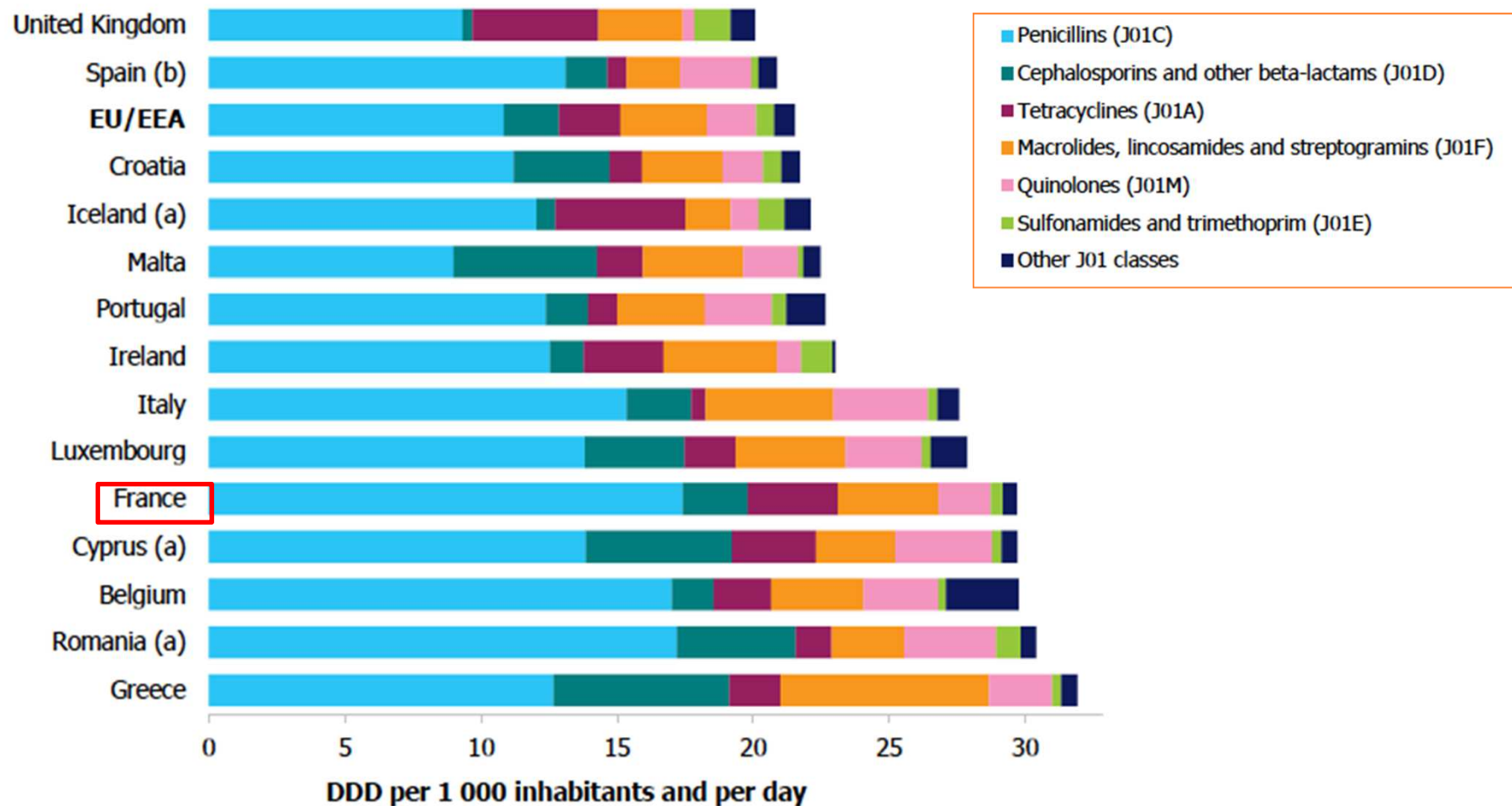
3. La prescription systématique de FQ dans les PAC sévères est ‘une goutte d’eau’ dans l’usage des FQ

- Incidence PAC sévères < 1 cas/1000 habitants/an
- Durée traitement = 7 J
- ⇒ ‘supplément’ de 7 DDJ/1000 habitants/an
- Conso FQ France = 2 DDJ/1000 hab/j = 730 DDJ/1000 hab/an

<http://www.ecdc.europa.eu>

⇒ La prescription systématique de FQ dans les PAC sévères augmente notre consommation de FQ au maximum de **1% !**

La France et les quinolones

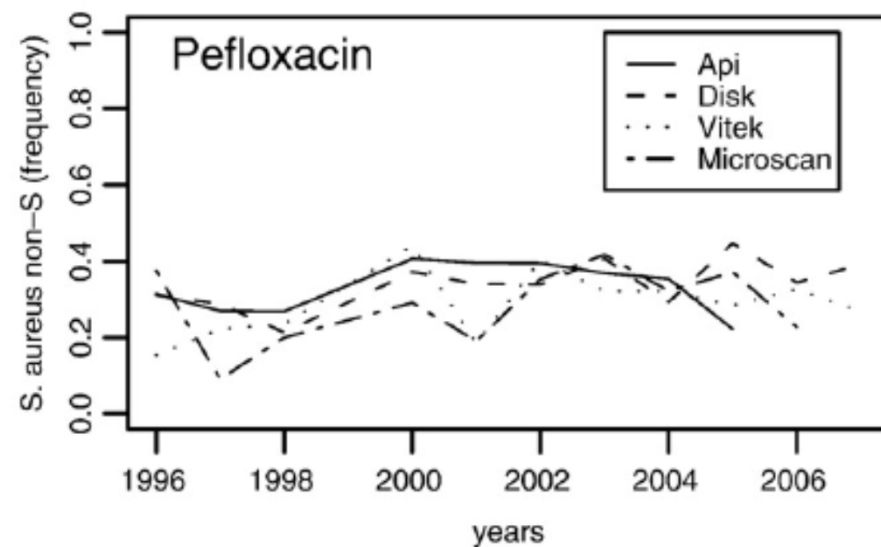
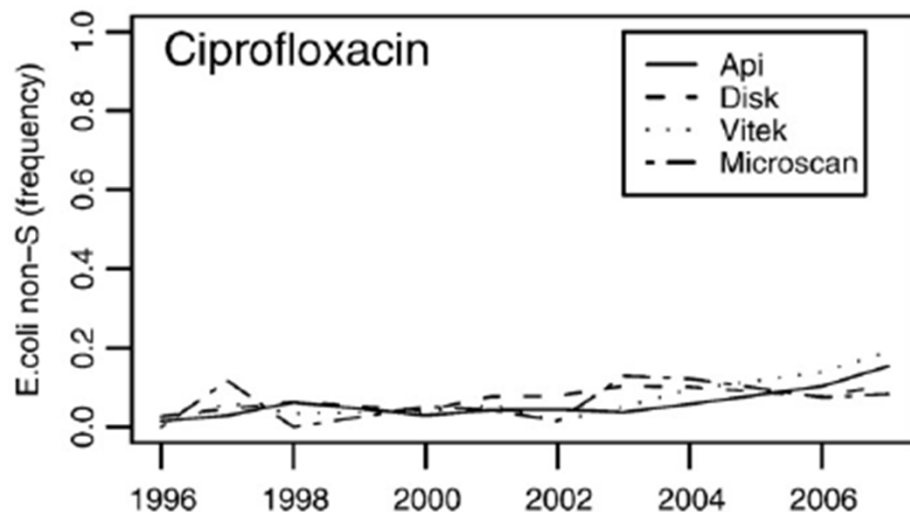


4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça

Résistance aux FQ = mutations (> 95% des cas)

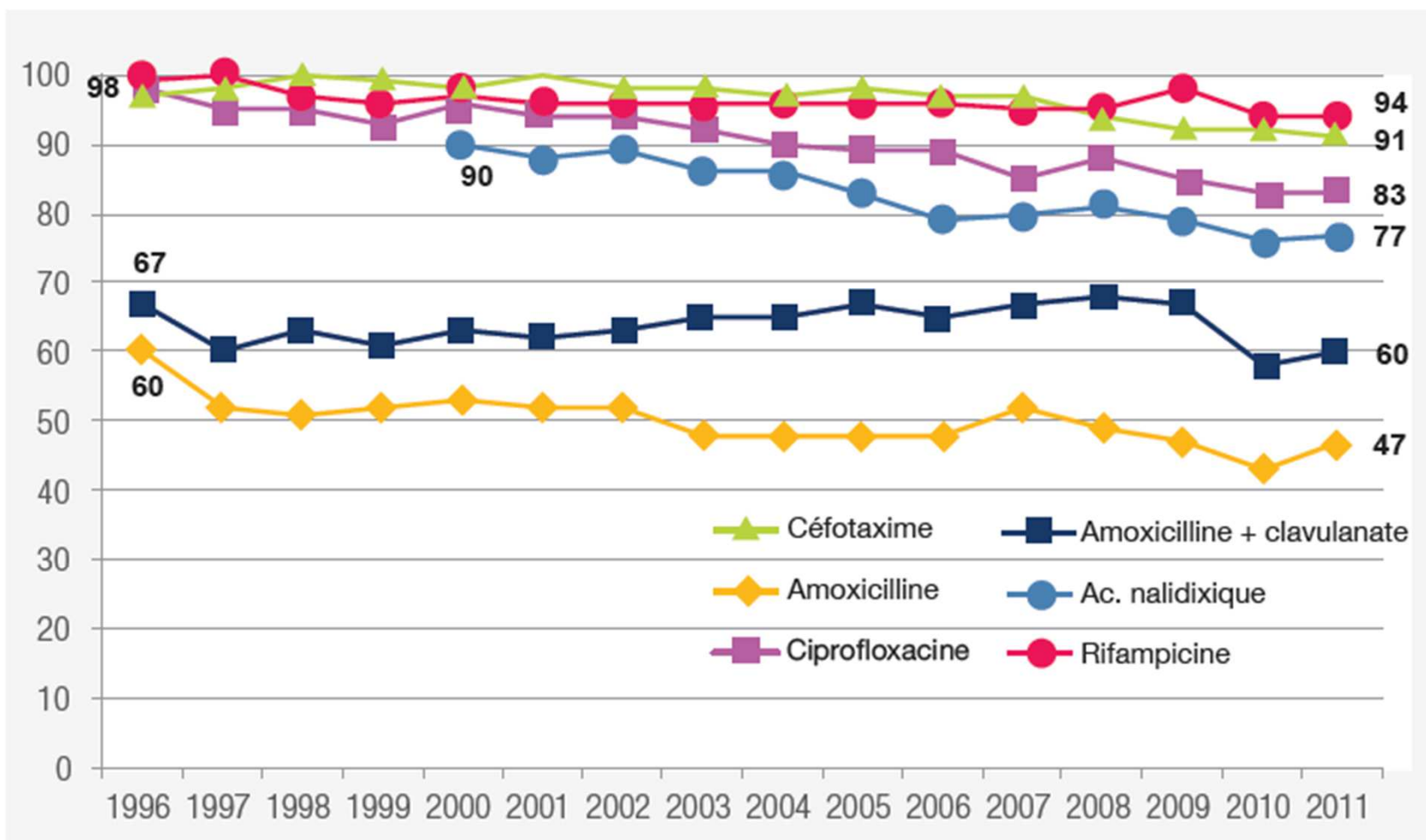
=> pas de transmission horizontale !

Données sensibilité *E. coli* bactériémies CHG (ColBVH)



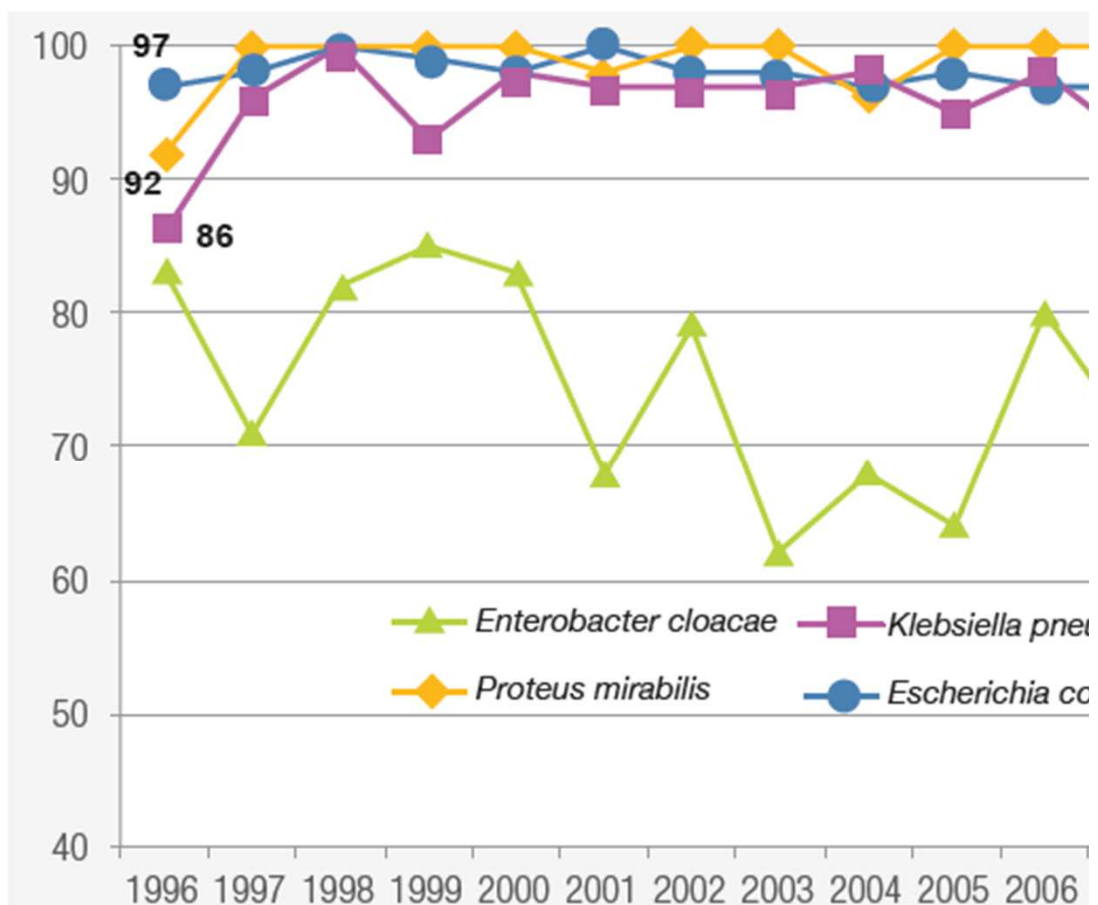
4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça

Rapport ONERBA 2012: bactériémies *E. coli*



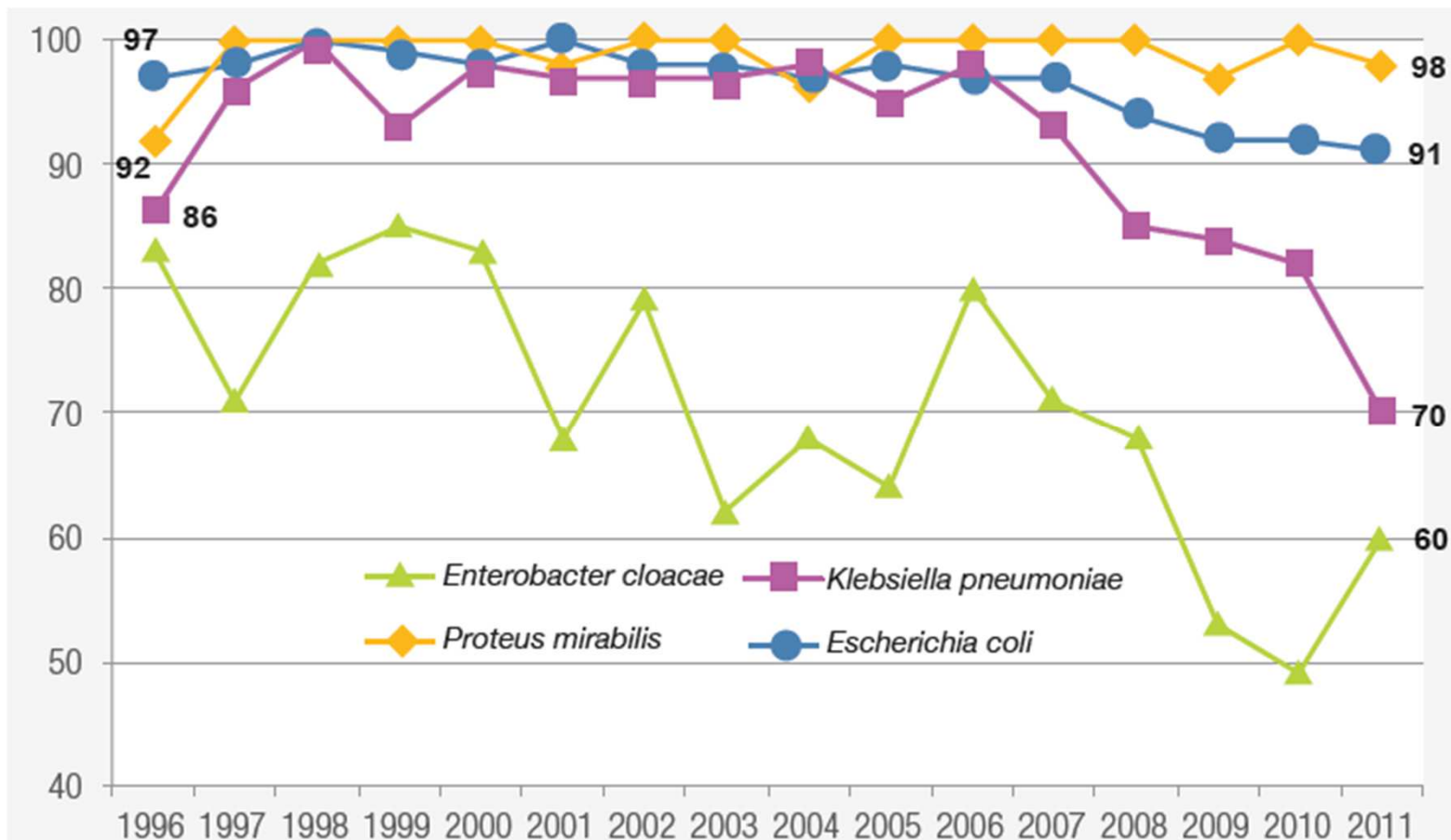
4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça

ONERBA 2012: sensibilité céfotaxime (bactériémies)

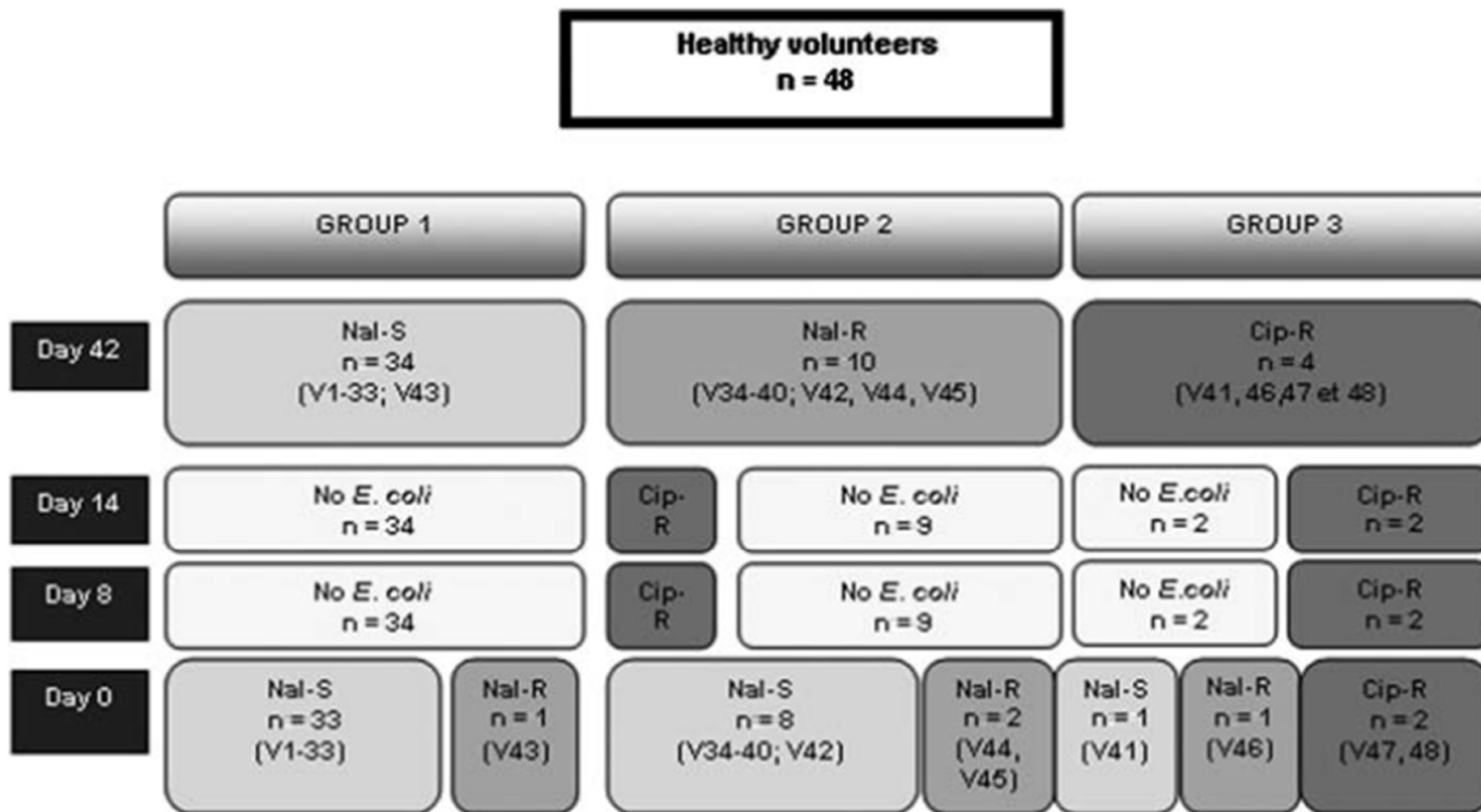


4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça

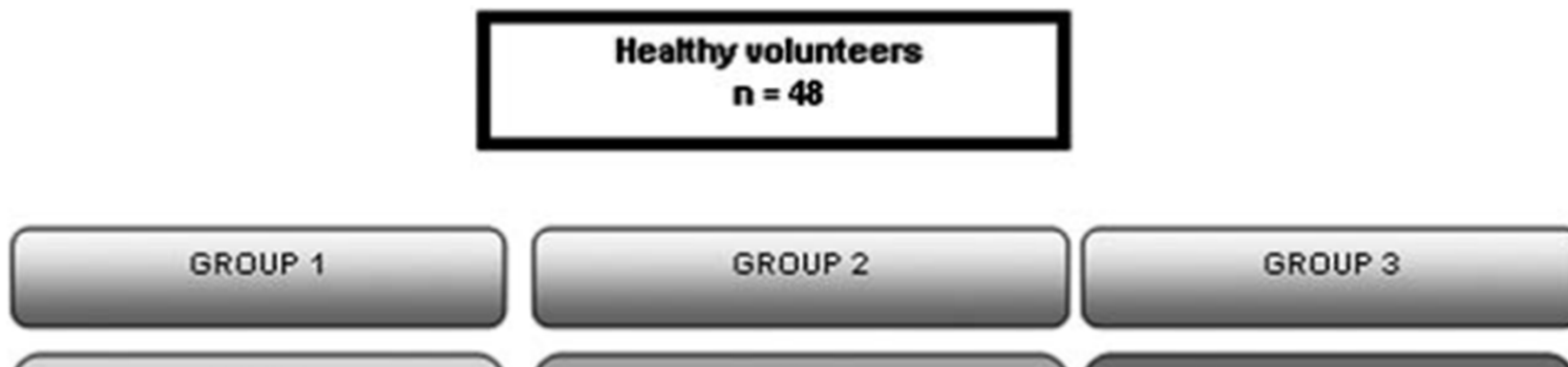
ONERBA 2012: sensibilité céfotaxime (bactériémies)



Données émergence *E. coli* FQ-R sous cipro (14 j)



Données émergence *E. coli* FQ-R sous cipro (14 j)



Prévalence portage *E. coli* cipro-R:

Traitement 14 jours cipro PO

4% => 8%



Interactions FQ et tuberculose

Retard diagnostic de TB ? Sélection BK FQ-R ?

■ Etude française ‘délai diagnostic TB’

- Antibiothérapie ⇔ délai diagnostique augmenté, OR 4,4 [1,8-10,6]
- Quelle que soit la classe: BL (n=58), FQ (n=24), macrolides (n=16)

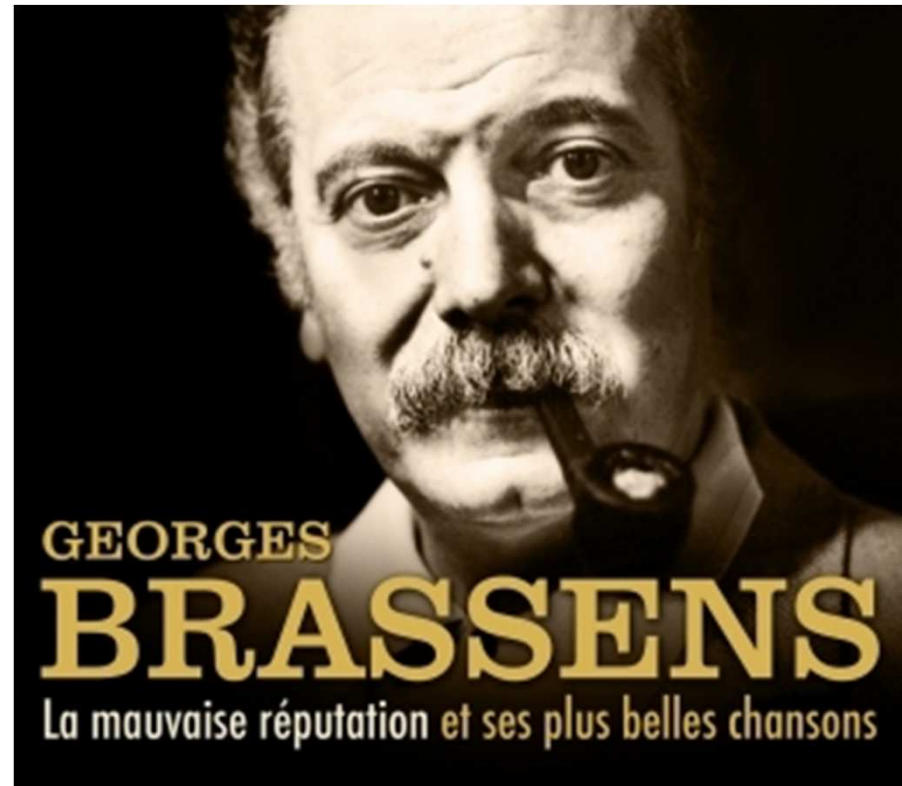
Tattevin P, Int J Tub Lung Dis 2012

■ Epidémiologie tuberculoses MDR / XDR en France

- 100% des XDR sont importées
- Pas de signal pour dire qu’ on fabrique des résistances en France

Bernard C, Eurosurveillance 2013

Brassens et les fluoroquinolones



5. Les macrolides ne sont pas des anges non plus

- émergence **résistances** (cf. PCQ)
- **interactions / troubles du rythme**
- tolérance **veineuse** (50% vs. 2% veinite dans l' étude de Murcie)

Table 2. Cumulative Incidence of Death among Patients during a 5-Day Course of Azithromycin, as Compared with Persons Who Received No Antibiotic Treatment and Patients Who Took Amoxicillin, According to Cause of Death.

Deaths	No Antibiotic	Amoxicillin	Azithromycin
Total cardiovascular			
No.	41	42	29
Cumulative incidence (no./1 million courses)	29.8	31.5	85.2
Hazard ratio (95% CI)	1	0.95 (0.55–1.63)	2.88 (1.79–4.63)
P value		0.85	<0.001



Conclusion: C3G + FQ dans les PAC sévères

- 1. Il faut couvrir les légionelloses (> 10% des PAC sévères)**
- 2. Les FQ sont plus efficaces que les macrolides dans les légionelloses sévères**
- 3. La prescription systématique de FQ dans les PAC sévères est ‘une goutte d’eau’ dans la consommation des FQ**
- 4. Les FQ ne sont pas si diaboliques que ça**
- 5. Les macrolides ne sont pas des anges non plus**
- 6. Jean-Ralph m’a demandé de vous causer de ça**