

Antibiothérapie des pneumopathies
communautaires graves:
bi-antibiothérapie sans fluoroquinolone

Bruno Fantin
Médecine Interne, Beaujon



Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults *CID, 2007*

Inpatient, non-ICU treatment

18. A respiratory fluoroquinolone (strong recommendation; level I evidence)
19. A β -lactam **plus** a macrolide (strong recommendation; level I evidence) (Preferred β -lactam agents include cefotaxime, ceftriaxone, and ampicillin; ertapenem for selected patients; with doxycycline [level III evidence] as an alternative to the macrolide. A respiratory fluoroquinolone should be used for penicillin-allergic patients.)

Inpatient, ICU treatment

20. A β -lactam (cefotaxime, ceftriaxone, or ampicillin-sulbactam) **plus** either azithromycin (level II evidence) or a fluoroquinolone (level I evidence) (strong recommendation) (For penicillin-allergic patients, a respiratory fluoroquinolone and aztreonam are recommended.)

Addition of a Macrolide to a β -Lactam–Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia

- Bénéfice association BL+ macrolide dans CAP sévère discuté malgré recommandations IDSA
 - Etude rétrospective sur 10 ans (91-2000)
 - 409 patients avec CAP et hémoculture + *S.pneumo*
 - 82% souches S + I penicilline; 83% S erythro
-

Martínez, Clin Infect Dis. 2003

Prognostic factors independently associated with in-hospital mortality by logistic regression analysis.

Prognostic factor	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age \geq 65 years	2.52 (1.12–5.67)	.025
Shock	18.3 (7.48–45)	<.0001
Receipt of empirical macrolide therapy	0.4 (0.17–0.92)	.03
Macrolide and penicillin resistance	3.1 (1.05–9.17)	.04

Martínez, Clin Infect Dis. 2003

Bénéfice des associations BL + macrolides dans la littérature

Table 6 Published studies assessing combination therapy and macrolide administration in combination in adult patients hospitalized with CAP

First author	Cohort	Site	Outcome	Country	Study design
Gleason [29]	Elderly patients (≥ 65 years) with CAP	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Waterer [22]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower hospital mortality with combination	USA	Multicentre retrospective
Brown [28]	CAP	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Martinez [21]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower in-hospital mortality with β -lactam plus macrolide	Spain	Monocentre retrospective
Baddour [20]	Pneumococcal bacteremia	Ward and ICU	Lower 14-day mortality with combination	International	Multicentre prospective
Rodriguez [4]	CAP	ICU	Lower 28-day mortality with combination	Spain	Multicentre prospective
Mortensen [31]	CAP	Ward and ICU	Lower 30-day mortality with β -lactam plus other than FQ	USA	Multicentre retrospective
Metersky [30]	Pneumococcal bacteremia	Ward	Lower 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Restrepo [6]	Severe sepsis pneumonia	Ward and ICU	Lower 30- and 90-day mortality with combination plus macrolide	USA	Multicentre retrospective
Tessmer [23]	CAP	Ward	Lower 14- and 30-day mortality with β -lactam plus macrolide	Germany	Multicentre prospective
Martín-Loeches	Intubated CAP	ICU	Lower ICU mortality IDSA/ATS combination with macrolide	Europe	Multicentre prospective

Martin-Loeches, Intensive Care Med 2010

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

- 2 antibiothérapies recommandées et les + utilisées aux US pour CAP nécessitant hospitalisation:
 - BL + macrolides
 - FQAP
- Peu de données comparatives
- Etude rétrospective:
 - VA hospital
 - PSI classe V
- 515 pts: 261 azithro + C3G ou BL/BI; 254 Levofloxacin

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

TABLE 4. Comparison of 14-day and 30-day mortality rates for patients receiving empirical combination therapy (β -lactam and macrolide) versus empirical monotherapy (fluoroquinolone)

Group	14-day mortality ^a			30-day mortality		
	BL+M	F	<i>P</i>	BL+M	F	<i>P</i>
Overall	10/261 (3.8)	14/254 (5.5)	0.4	17/261 (6.5)	27/254 (10.6)	0.1
PSI I	0/0	0/0	NA	0/0	0/0	NA
PSI II	0/32	0/33	NA	0/32	0/33	NA
PSI III	1/61 (1.6)	1/48 (2.1)	0.9	2/61 (3.3)	3/48 (6.3)	0.5
PSI IV	2/119 (1.5)	5/132 (4.2)	0.2	9/119 (6.8)	6/132 (5.0)	0.6
PSI V	4/49 (8.2)	11/41 (26.8)	0.02	9/49 (18.4)	15/41 (36.6)	0.05

^a Mortality rates are presented as the number of patients dying/total number in the group (percentage). BL+M, β -lactam plus macrolide; F, fluoroquinolone; NA, not applicable.

Lodise, AAC 2007

The impact of empiric antimicrobial therapy with a β -lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia

Eric M Mortensen^{1,2}, Marcos I Restrepo^{3,4}, Antonio Anzueto⁵ and Jacqueline Pugh^{6,7}

- Peu d'analyse de l'impact des différentes recommandations IDSA sur mortalité des CAP sévères
 - Analyse rétrospective observationnelle des associations BL + FQAP versus autres associations (BL + azithromycine)
 - Mortalité à J30
-

Patients

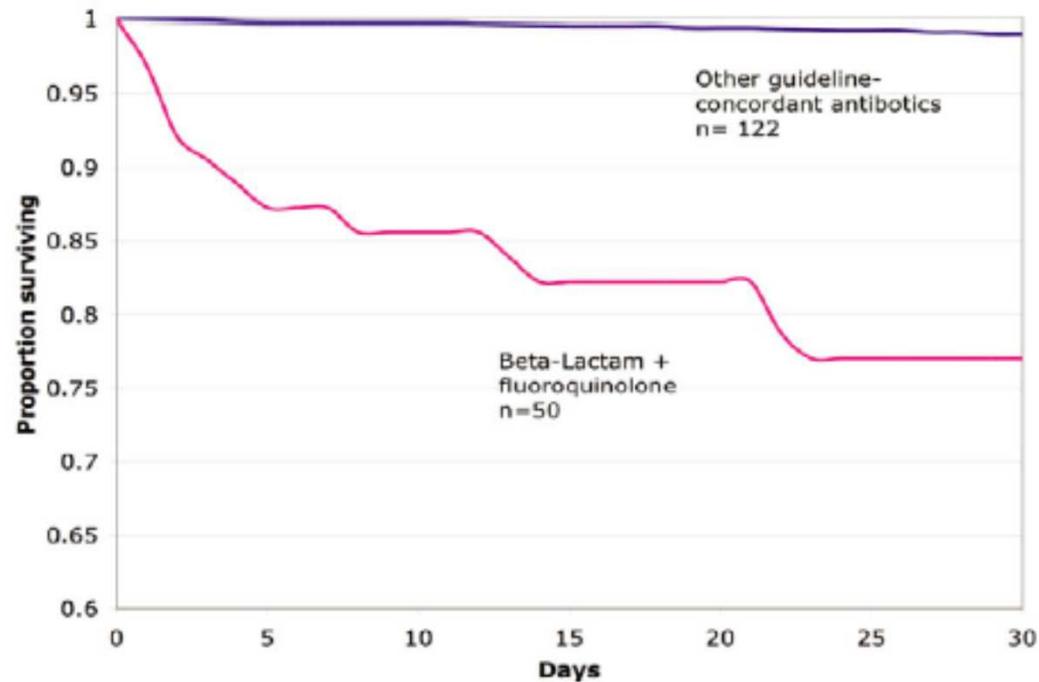
- 172 pts; 63.5 ans
- 49% classe V
- 62 % ICU
- 32% ventilation mécanique

Etiologies of severe community-acquired pneumonia

Microorganisms	Number (<i>n</i> = 41)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
Enterobacteriaceae ^a	3
Miscellaneous ^b	2
Other Gram-positive cocci ^c	2

Mortalité à J30

Figure 1



Proportion of surviving patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia by antibiotics received ($p = 0.004$).

Analyse multivariée

Table 4

Results of multivariable logistic regression model

Variable	β coefficient	SEM	95% CI	<i>p</i>
Propensity score	-0.423	0.183	-0.78 to -0.65	0.02
Use of β -lactam plus fluoroquinolone	0.9985	0.413	0.19 to 1.81	0.016
Intercept	-1.15	0.323	-1.79 to -0.519	<0.001

CI, confidence interval.

OR mortalité avec FQ = 2.71 [1.2-6.1]

I. Martin-Loeches
T. Lisboa
A. Rodriguez
C. Putensen
D. Annane
J. Garnacho-Montero
M. I. Restrepo
J. Rello

Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia

-
- Association antibiotique améliore la survie chez les patients de réanimation pour CAP
 - BL + macrolide ou BL + fluroquinolone recommandé par IDSA
 - Etude prospective multicentrique dans 27 ICUs en Europe de 218 patients avec CAP:
 - nécessitant la ventilation mécanique
 - traités selon les recos IDSA par une des 2 associations

Patients

	Overall (n = 218)		Overall (n = 102)
Age mean years (SD)	60.9 (16.07)	<i>S. pneumoniae</i>	33 (32.3%)
Male gender, n (%)	149 (68.3%)	<i>S. aureus</i>	24 (23.5%) ^a
Mean SAPS II score (SD)	46.5 (16.1)	<i>H. influenzae/M. catarrhalis</i>	12 (11.7%)
Mean SOFA score (SD)	7.5 (3.5)	<i>P. aeruginosa</i>	11 (10.8%)
Length of stay ICU, days (SD)	18.7 (15.9)	<i>Enterobacteriaceae</i>	13 (12.7%)
Length of stay hospital, days (SD)*	33.5 (25.1)	<i>L. pneumophila</i>	3 (2.9%)
Preeexisting comorbid conditions		<i>Miscellaneous</i> ^b	6 (5.8%)
COPD, n (%)	40 (18.3%)	Overall	102
Diabetes, n (%)	33 (15.1%)		
Cardiomyopathy, n (%)	53 (24.3%)		
Cirrhosis, n (%)	11 (5.0%)		
Chronic renal failure, n (%)	18 (8.3%)		
Alcohol, n (%)	32 (14.7%)		
ICU mortality, n (%)	82 (37.6%)		
Bacteremia, n (%)	20 (9.2%)		

Martin-Loeches, Intensive Care Med, 2010

Mortalité ICU

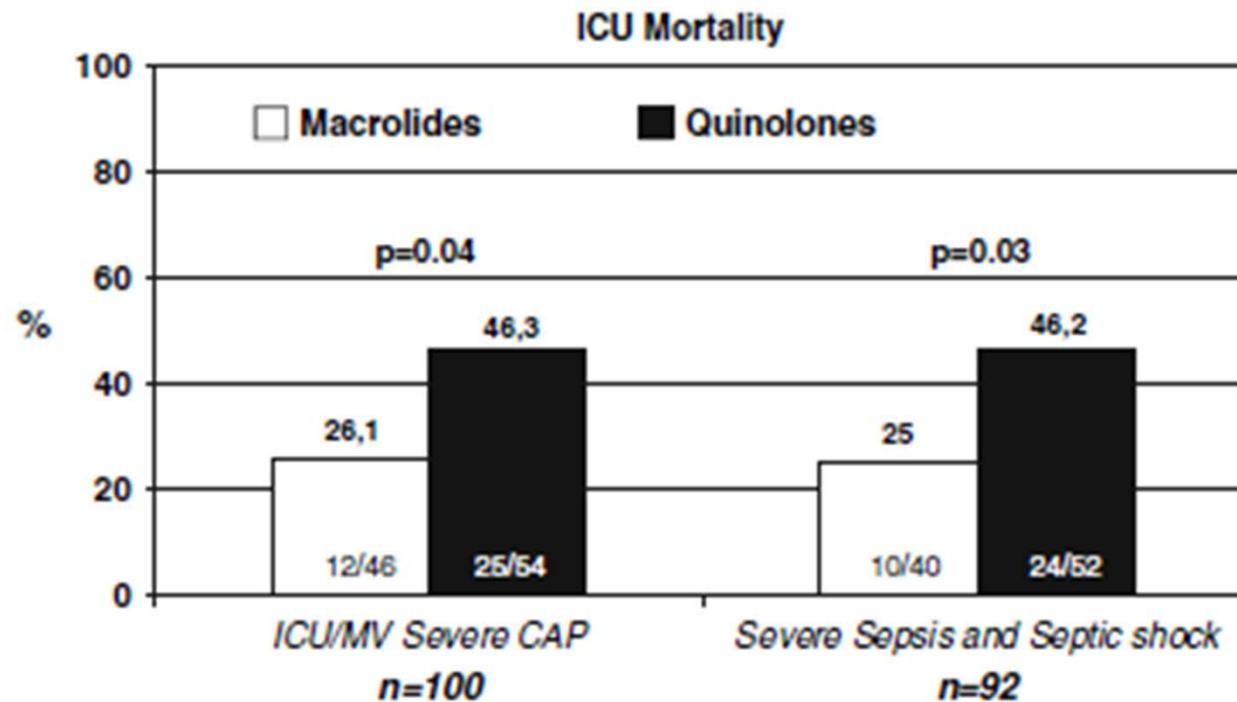


Fig. 1 Intensive care unit mortality among IDSA/ATS guideline-adherent patients according to the treatment in combination with a macrolide or a quinolone

Survie à 60 jours

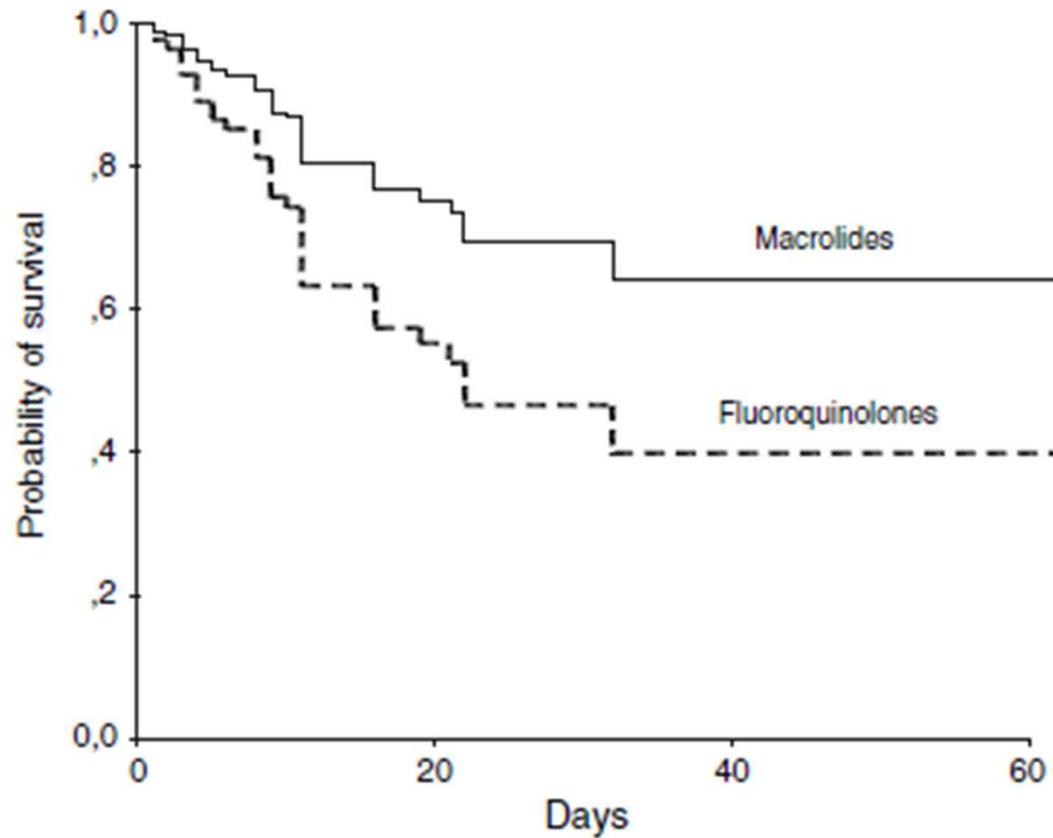


Fig. 2 Survival graph for patients treated in accordance with IDSA/ATS guideline in combination with a macrolide or a quinolone (censored at 60 days)

Survie en cas de sepsis sévère/choc septique

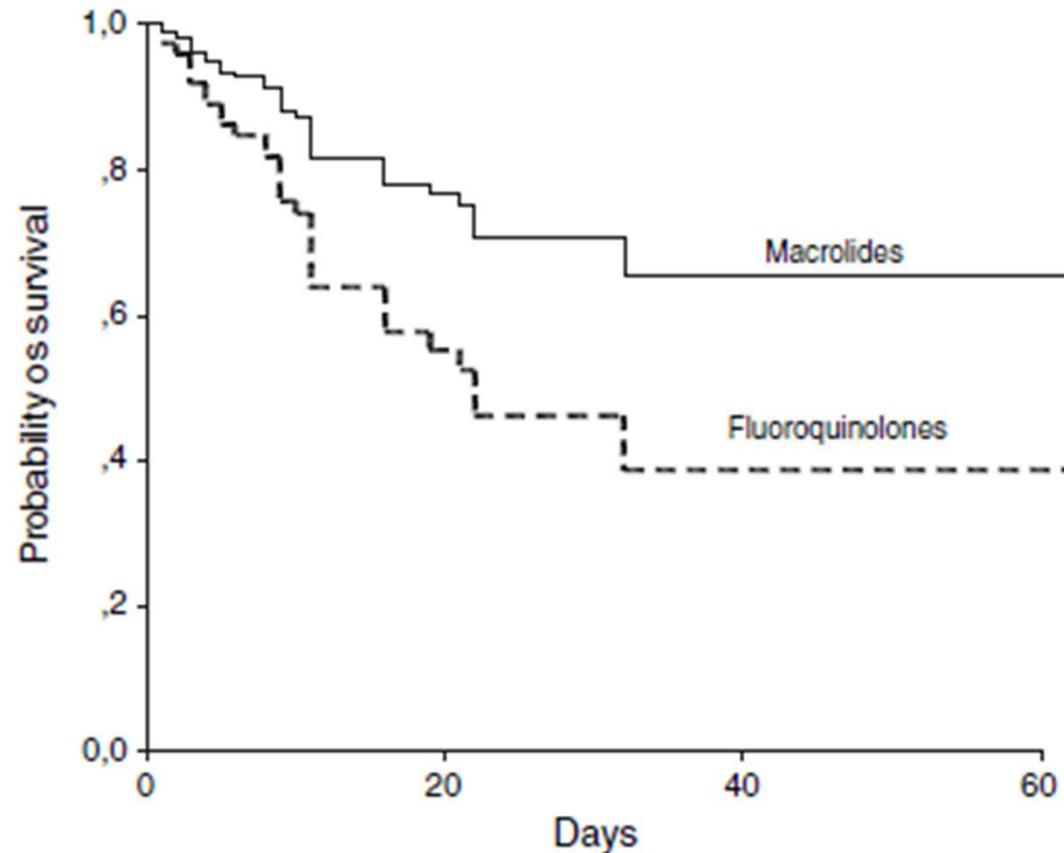


Fig. 3 Survival graph for severe sepsis/septic shock patients treated in accordance with IDSA/ATS guideline in combination with a macrolide or a quinolone (censored at 60 days)

Hypothèses physiopathologiques

- Spectre antibiotique complémentaire
- Co-infections
- Synergie sur les souches de pneumocoque
- PK/PD:
 - cions intra-macrophagiques et leucocytaires
 - peu influencé par PK des patients de ICU
- Effets « immunomodulateurs »

Effets « immunomodulateurs »

- Diminution de la réponse pro-inflammatoire: IL-1, IL-6, IL-8 et TNF alpha
- Diminution de production de radicaux libres
- Modulation des fonctions neutrophiliques
- Augmentation de la clairance mucociliaire
- Diminution de l'adhérence du pneumocoque aux cellules épithéliales
- FQ:
 - Effet global immunosuppresseur
 - Diminution de la production interféron gamma

Macrolides et légionellose

- Guérisons de 90-100% pour des traitements de 7-14 jours avec:
 - Azithromycine
 - Clarithromycine
 - Dirithromycine
 - Roxithromycine
- Guérison de 100 % des cas avec 3-5 jours de traitement par azithromycine

Legionnaires Disease and the Updated IDSA Guidelines for Community-Acquired Pneumonia

Although the IDSA recommendations for a preferred treatment include erythromycin, most authorities agree that this antimicrobial agent is no longer indicated. Clinical experience with erythromycin therapy was sufficiently poor that we recommended the addition of rifampin to regimens that include erythromycin. Given the advent of new macrolides, use of erythromycin (and routine use of rifampin) is now **obsolete** for treatment of *Legionella* pneumonia.

The newer macrolides have more-potent intracellular activity and superior penetration into lung tissue, alveolar macrophages, and WBCs. Moreover, they have pharmacoeconomic advantages over earlier drugs, including once- or twice-daily dosing. In comparative trials, **azithromycin** therapy was associated with a significantly lower incidence of adverse effects and was cheaper than erythromycin therapy.

Yu, Clin Infect Dis, 2004

Choix du macrolide

- Aux US: azithromycine
 - Forme injectable et orale
 - Excellente activité clinique vs légionnellose
 - En France: spiramycine
 - Forme injectable et orale
 - Azithromycine: pas injectable, pas d'AMM
 - Retrait de l'érythromycine injectable (COMAI APHP)
-

Avis de la COMAI APHP

La posologie nécessaire en raison de la faible activité de l'érythromycine dans la légionellose est de 1 g x 3 IV dans cette indication, conduisant à des effets secondaires fréquents et graves, notamment cardio-vasculaires, et ayant justifié pour ces derniers l'ajout d'un encadré dans le Vidal depuis plusieurs années :

« toxicité cardio-vasculaire potentielle par voie intraveineuse (allongement du QT) nécessitant l'utilisation du produit en perfusion intraveineuse continue ou fractionnée en perfusion d'au moins 60 minutes ; troubles cardiaques d'évolution fatale chez le nouveau-né (Vidal)

manifestation d'ototoxicité chez les patients âgés ou ayant une insuffisance hépatique ou rénale nécessitant une réduction des doses.

interactions médicamenteuses graves avec de nombreux médicaments anti-arythmiques ou non (Vidal)»

Ces effets secondaires et complications potentielles sont particulièrement importants à considérer dans le cadre d'une prescription empirique aux urgences où l'ensemble des comorbidités, notamment cardio-vasculaires, ne sont pas nécessairement totalement établies.

Choix du macrolide: spiramycine

- 453 patients traités par spiramycine injectable pour infections broncho-pulmonaires
- Bonne tolérance chez 84 % des patients
- 13/14 (93%) guérison au cours des légionelloses

Vachon & Kernbaum, Chemotherapia, 1987

Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte

Actualisation

Messages clés

- Le choix thérapeutique antibiotique dépend de la gravité de la légionellose et du terrain sous-jacent:
 - formes non graves (patient ambulatoire ou hospitalisé en médecine ou aux urgences): monothérapie par macrolide (azithromycine préférentiellement);
 - formes graves (patient hospitalisé en unité de soins intensifs ou en réanimation, et/ou patient immunodéprimé):
 - soit monothérapie par fluoroquinolone (par ordre de préférence: lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine);
 - soit association de deux antibiotiques au sein des trois familles suivantes: macrolides IV (spiramycine plutôt qu'érythromycine), fluoroquinolones (par ordre de préférence: lévofloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine), rifampicine (les associations avec la rifampicine ne sont pas à privilégier).
- La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves (5 jours pour l'azithromycine), allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (10 jours pour l'azithromycine).

Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte

Actualisation

Tableau 1 : Stratégie du choix antibiotique

Gravité de la légionellose / terrain sous-jacent	Choix antibiotique
Légionellose non grave : Patient ambulatoire ou hospitalisé dans un service d'urgences ou en médecine	Monothérapie par Macrolide⁽¹⁾ : Azithromycine ⁽²⁾ ou clarithromycine ou roxithromycine ou josamycine ou spiramycine ou érythromycine
Légionellose grave : Patient hospitalisé dans un service de soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé	Soit monothérapie par Fluoroquinolone⁽¹⁾ : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine Soit association⁽³⁾ de 2 antibiotiques au sein des 3 familles d'antibiotiques suivantes : - Macrolide disponible par voie IV⁽¹⁾ : spiramycine ou érythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine) - Fluoroquinolone⁽¹⁻⁴⁾ : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine - Rifampicine

(1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.

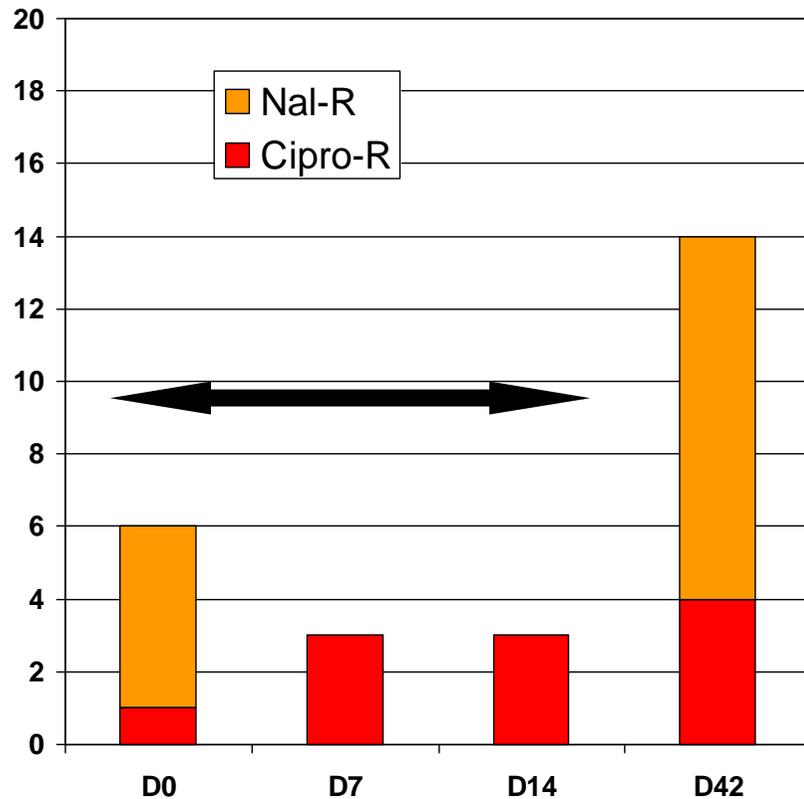
(2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors -AMM dans la pneumonie

(3) Les associations comportant la rifampicine ne sont pas à privilégier.

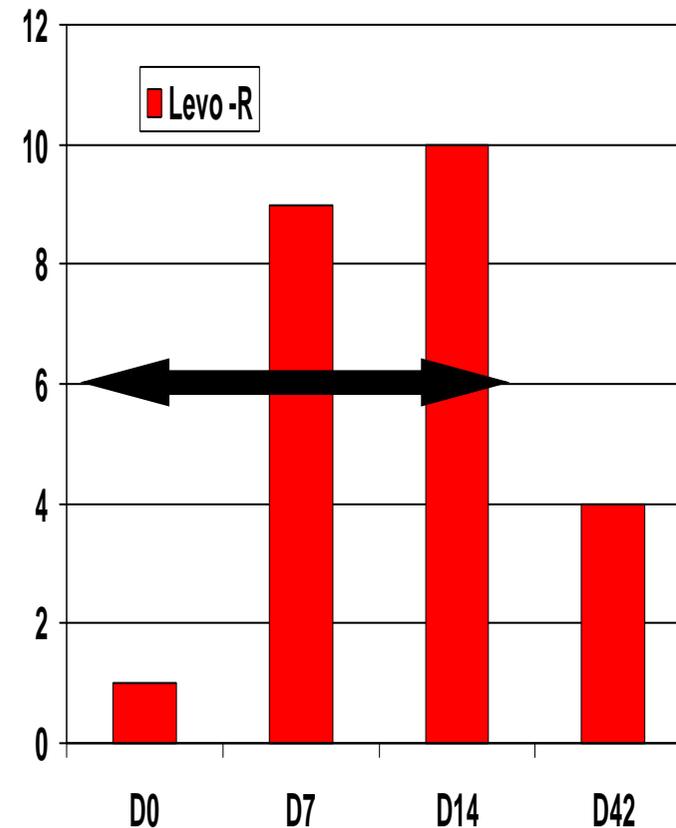
(4) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence notamment en institution en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).
La moxifloxacine administrée par voies orale et intraveineuse, du fait de son profil de risques, étant réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé, et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de légionellose documentée.

Dynamics of the emergence of resistance in 48 healthy volunteers treated with ciprofloxacin for 14 days

Fecal *E. coli*



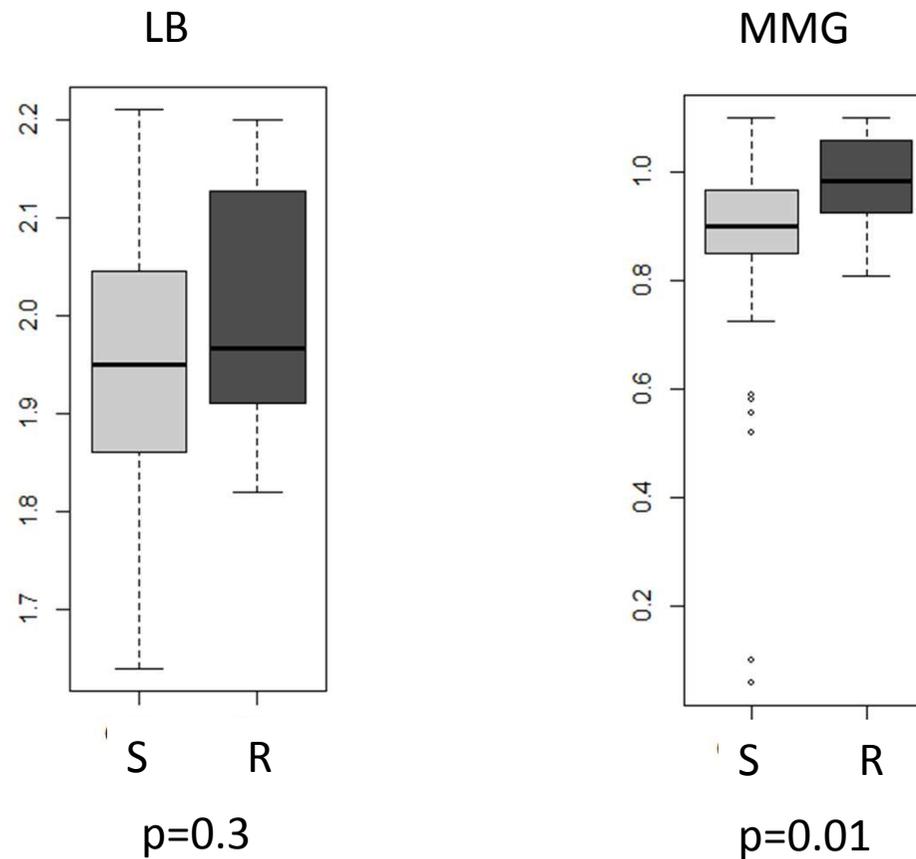
Pharyngeal streptococci



Number of volunteers harboring commensal resistant strains

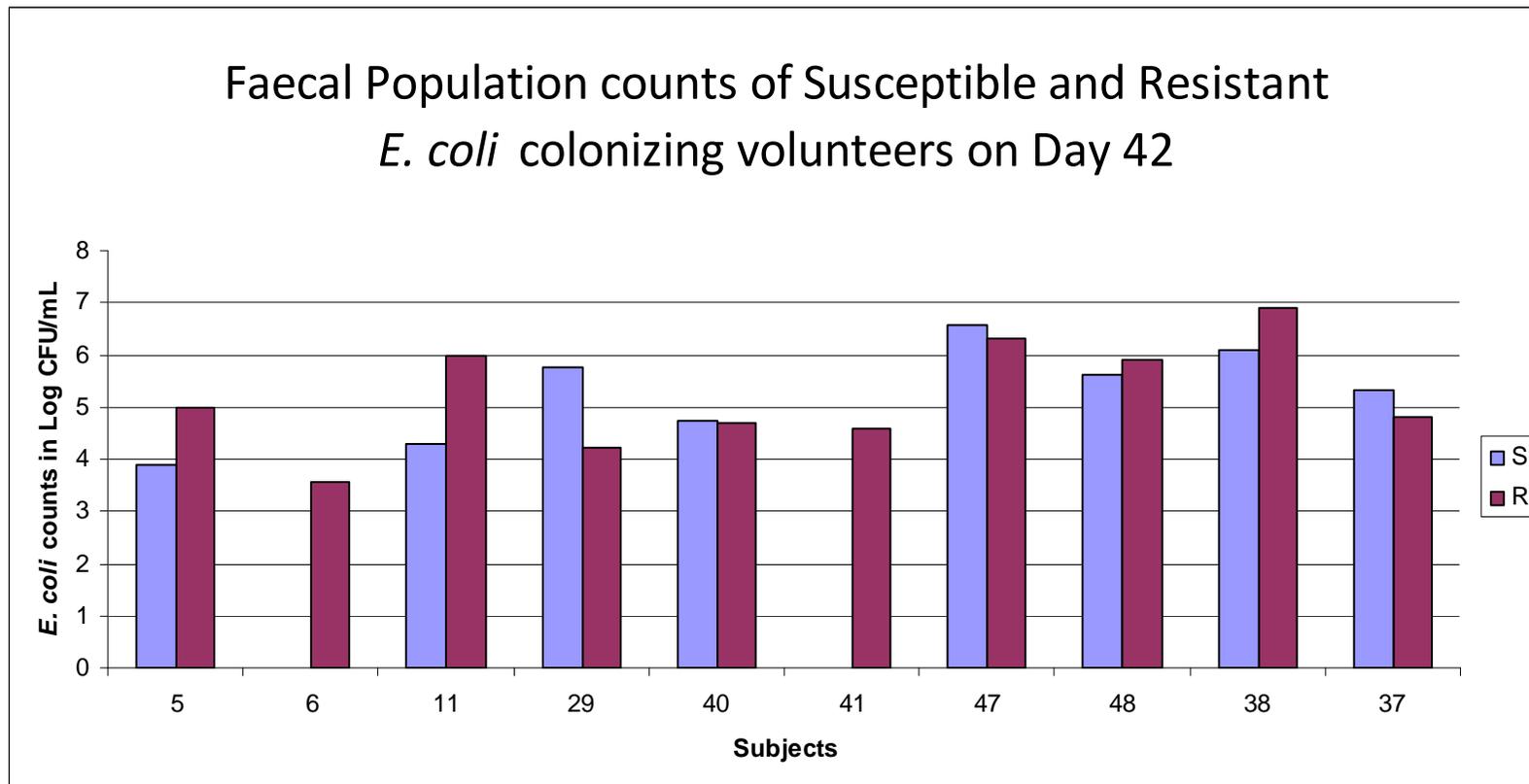
Fantin, JID 2009

Comparaison du fitness in vitro des souches de *E. coli* sensibles et résistantes après exposition à la ciprofloxacine (J42)



de Lastours, JAC 2014

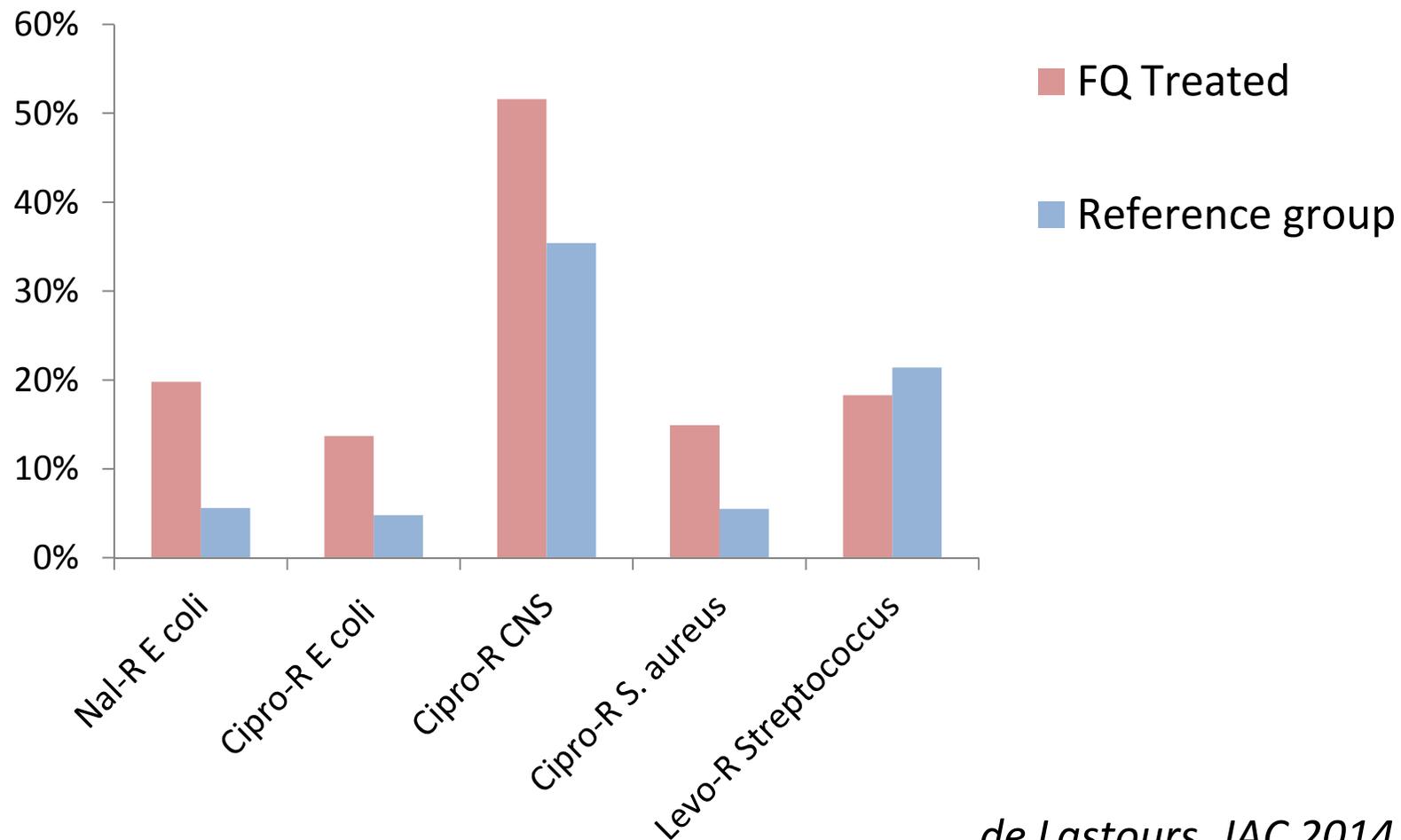
Growth of resistant *E. coli* population emerging in 10 volunteers from susceptible flora



Similar results obtained with in vitro growth rates and in competition studies in mice

de Lastours, JAC 2014

Emergence de la résistance aux FQ dans les microbiotes de patients hospitalisés en fonction de l'exposition (n=451) ou non aux FQ (n=119)



de Lastours, JAC 2014

**Fluoroquinolones Should Not
Be the First-Line Antibiotics
to Treat Community-
Acquired Pneumonia in
Areas of Tuberculosis
Endemicity**

Akashdeep Singh

Christian Medical College and Hospital,
Ludhiana, India

Clin Infect Dis, 2007

Empirical Treatment of Community-Acquired Pneumonia and the Development of Fluoroquinolone-Resistant Tuberculosis

Richard Long,¹ Huey Chong,³ Vernon Hoepfner,⁵ Hareishun Shanmuganathan,⁶ Kinga Kowalewska-Grochowska,⁴ Cary Shandro,⁴ Jure Manfreda,⁷ Ambikaipakan Senthilselvan,² Abeer Elzainy,¹ and Thomas Marrie¹

Departments of ¹Medicine and ²Public Health Sciences, University of Alberta, ³Capital Health Region, and ⁴Provincial Laboratory for Public Health, Edmonton, Alberta, ⁵Department of Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, and Departments of ⁶Medicine and ⁷Medicine and Community Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba

But du travail: comparaison des patients TB + ayant reçu une FQ dans les 6 mois précédents versus pas de FQ (étude cas-contrôle)

Clin Infect Dis, 2009

Sélection de BK FQ résistants sous traitement par FQ pour une « CAP »

Traitement	Durée (j)	BK FQ R
Pas de FQ	-	0/74
FQ (1 cure)	1-14	0/54
FQ (2 cures)	8-43	3/17 (18%)

Long, Clin Infect Dis, 2009