Antibiothérapie des pneumopathies communautaires : Actualités

Bruno Fantin
Médecine Interne, Beaujon

iame UMR 1137 Infection Antimicrobiens Modélisation Evolution
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
université PARIS DIDEROT PARIS 7

Review Article

Duration of Antimicrobial Therapy in Community Acquired Pneumonia: Less Is More

- Pourquoi réduire la durée du traitement:
  - Écologie bactérienne
  - Observance
  - Tolérance
  - Coût

Pinzone, Scientific World Journal, 2014

Dose et durée du traitement et sélection de résistance dans la flore commensale

- 941 enfants, 3-6 ans, Loiret
- Portage pharyngé de PSDP asssocié à:
  - Prise de BL < 30 j : OR : 3.0 [1.1-8.3]
  - Dose de BL (amox < 50 mg/kg): OR 5.9 [2.1-16.7]
  - Durée de BL > 5 j : 3.5 [1.3-9.8]

Guillemot, JAMA 1998

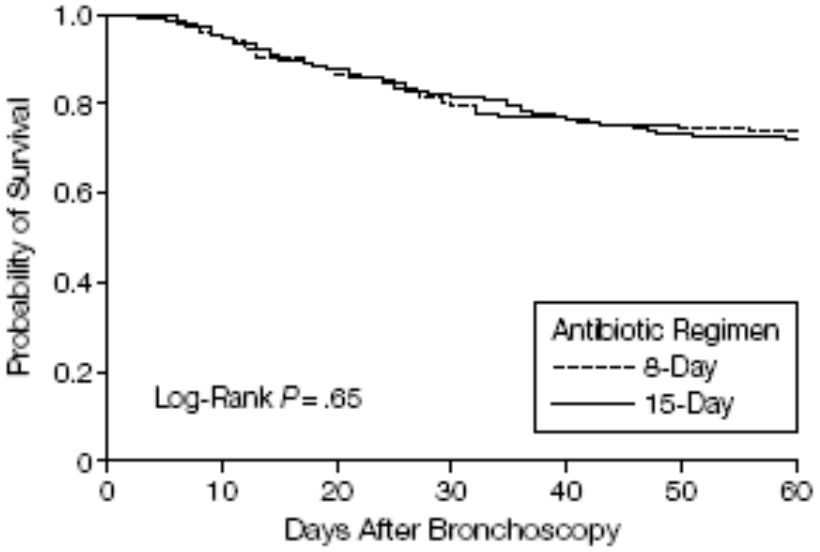
Qui peut le plus peut le moins: 8 vs 15 jours dans le traitement des PAVM

Table 2. Baseline Characteristics of the Study Patients as a Function of the Duration of Antibiotic Administration*

Characteristic	8-Day Regimen (n = 197)	15-Day Regimen (n = 204)
MV duration before VAP onset, mean (SD), d	13.4 (11.2)	13.8 (14.9)
Antimicrobial therapy 15 days before VAP	167 (84.8)	170 (83.3)
Diagnostic score, mean (SD)		
SAPS II	40 (11)	39 (11)
ODIN	1.7 (0.9)	1.7 (0.8)
SOFA	6.4 (3.6)	6.2 (3.5)
Organ/system failure†		
Respiratory	111 (56.3)	111 (54.4)
Cardiovascular	49 (24.9)	49 (24.0)
Renal	23 (11.7)	28 (13.7)
Central nervous	47 (23.9)	35 (17.2)
Hepatic	10 (5.1)	7 (3.4)
Coagulation	7 (3.6)	7 (3.4)
Temperature, °C, mean (SD)	38.6 (1.1)	38.6 (0.9)
Leukocyte count, mean (SD), µL	15 460 (7150)	15 509 (6760)
PaO_2/FIO_2, mean (SD), mm Hg	196 (82)	201 (85)
Radiologic score, mean (SD)	5.4 (2.5)	5.5 (2.4)
Bacteremia	14 (7.1)	14 (6.9)
Shock	66 (33.5)	73 (35.8)
Acute respiratory distress syndrome	51 (25.9)	42 (20.6)

Chastre, JAMA 2003

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival



No. at Risk							
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Probability of survival is for the 60 days after ventilator-assisted pneumonia onset as a function of the duration of antibiotic administration.

Chastre, JAMA 2003

8 vs 15 jours dans le traitement des PAVM

- Efficacité comparable 8 vs 15 jours dans le traitement des PAVM
- Seule restriction: rechutes plus fréquentes avec 8 jours de traitement en cas d'infection à *P. aeruginosa* (40% vs 25%)
- En cas de rechute, germes moins résistants en cas de traitement 8 jours

Chastre, JAMA 2003

Réduction de la durée de traitement : différents traitements

TABLE 3: Studies comparing the efficacy of short-course versus long-course antibiotic regimens for the treatment of CAP, using different antimicrobial agents.

Study	*N*	Population	Short-course regimen*	Long-course regimen*
Schonwald et al. 1990 [31]	101	Adult inpatients and outpatients	Azithromycin PO 500 mg on day 1, 250 mg on days 2 to 5	Erythromycin 500 mg PO once daily for 10 d
Bohte et al. 1995 [25]	40	Adult inpatients	Azithromycin PO 500 mg twice daily on day 1, once daily on days 2 to 5	Erythromycin 500 mg PO once daily for 10 d
Schonwald et al. 1994 [30]	150	Adult inpatients	Azithromycin 500 mg PO once daily for 3 d	Roxithromycin 150 mg PO twice daily for 10 d
Rizzato et al. 1995 [29]	40	Adult inpatients	Azithromycin 500 mg PO once daily for 3 d	Clarithromycin 250 mg PO twice daily for at least 8 d
O'Doherty and Muller 1998 [28]	203	Adult outpatients	Azithromycin 500 mg PO once daily for 3 d	Clarithromycin 250 mg PO twice daily for 10 d
D'Ignazio et al. 2005 [32]	427	Adult outpatients	Azithromycin microspheres, a single 2 g dose PO	Levofloxacin 500 mg PO once daily for 7 d
Drehobl et al. 2005 [33]	501	Adult outpatients	Azithromycin microspheres, a single 2 g dose PO	Clarithromycin (extended-release formulation) 1 g PO once daily for 7 d
Léophonte et al. 2004 [36]	324	Adult inpatients and outpatients	Gemifloxacin 320 mg PO once daily for 7 d	Amoxicillin/clavulanate 1 g/125 mg PO three times daily for 10 d
Tellier et al. 2004 [20]	575	Adult inpatients and outpatients	Telithromycin 800 mg PO once daily for 5 d or 7 d	Clarithromycin 500 mg PO twice daily for 10 d

*No statistically significant differences in cure rates.

Pinzone, Scientific World Journal, 2014

Réduction de la durée de traitement : mêmes traitements

TABLE 2: Studies comparing the efficacy of short-course versus long-course antimicrobial regimens for the treatment of CAP, using the same dose of the same drug for a different length of time.

Study	*N*	Population	Short-course regimen*	Long-course regimen*
Siegel et al. 1999 [16]	52	Adult inpatients	Cefuroxime 750 mg IV every 8 h for 2 d, then cefuroxime axetil 500 mg every 12 h PO for 5 d	Cefuroxime 750 mg IV every 8 h for 2 d, then cefuroxime axetil 500 mg every 12 h PO for 8 d
Léophonte et al. 2002 [15]	244	Adult inpatients	Ceftriaxone 1 g IV once daily for 5 d	Ceftriaxone 1 g IV once daily for 10 d
Tellier et al. 2004 [20]	388	Adult inpatients and outpatients	Telithromycin 800 mg PO once daily for 5 d	Telithromycin 800 mg PO once daily for 7 d
El Moussaoui et al. 2006 [14]	119	Adult inpatients	Amoxicillin 1 g IV every 6 h for 3 d	Amoxicillin 1 g IV every 6 h for 3 d, then amoxicillin 750 mg PO every 8 h for 5 d
File Jr. et al. 2007 [22]	510	Adult outpatients	Gemifloxacin 320 mg PO once daily for 5 d	Gemifloxacin 320 mg PO once daily for 7 d

*No statistically significant differences in cure rates.

Pinzone, Scientific World Journal, 2014

Procalcitonine comme outil de réduction de l'exposition aux antibiotiques dans les PAC

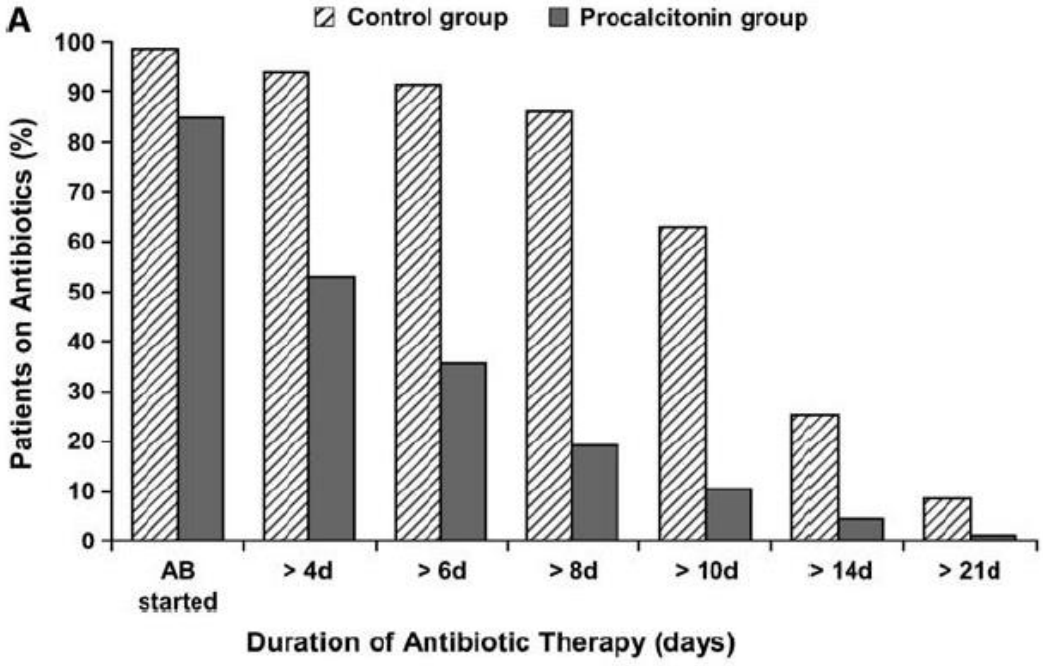
- 302 pts avec CAP admise au SAU
- Etude randomisée contrôlée
- Groupe contrôle: prise en charge habituelle
- Groupe intervention: dosage PCT
  - Initialement
  - J4, J6, J10
  - 6-24h après l'arrêt du traitement AB

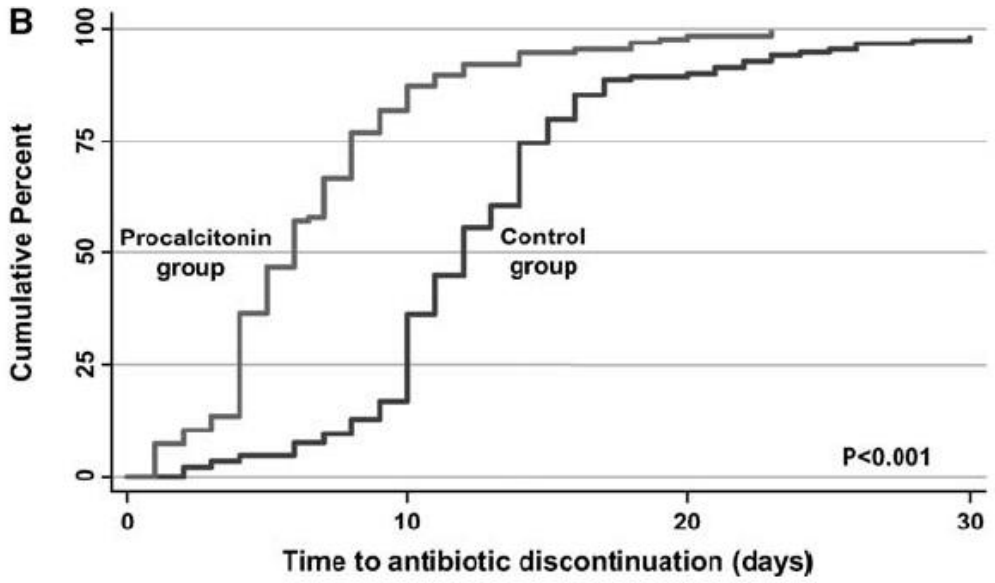
Christ-Crain, Am J Respir Crit Care Med, 2006

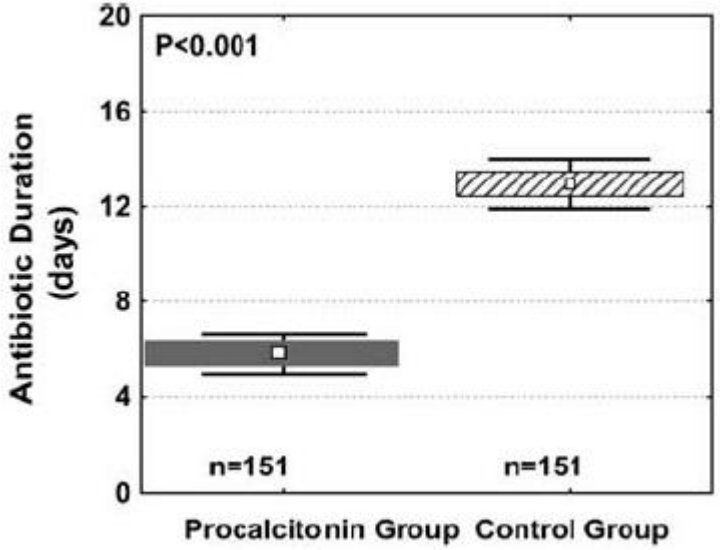
Procalcitonine comme outil de réduction de l'exposition aux antibiotiques dans les PAC

Taux de PCT (µg/L)	**Interprétation**	**Recommandation**
< 0,1	Absence d'infection bactérienne	Pas de traitement antibiotique ou arrêt
0,1-0,25	Infection bactérienne peu probable	Traitement antibiotique non recommandé
0,25-0,5	Infection bactérienne possible	Initiation ou poursuite de l'antibiothérapie recommandée
> 0,5	Infection bactérienne probable	Initiation ou poursuite de l'antibiothérapie fortement recommandée

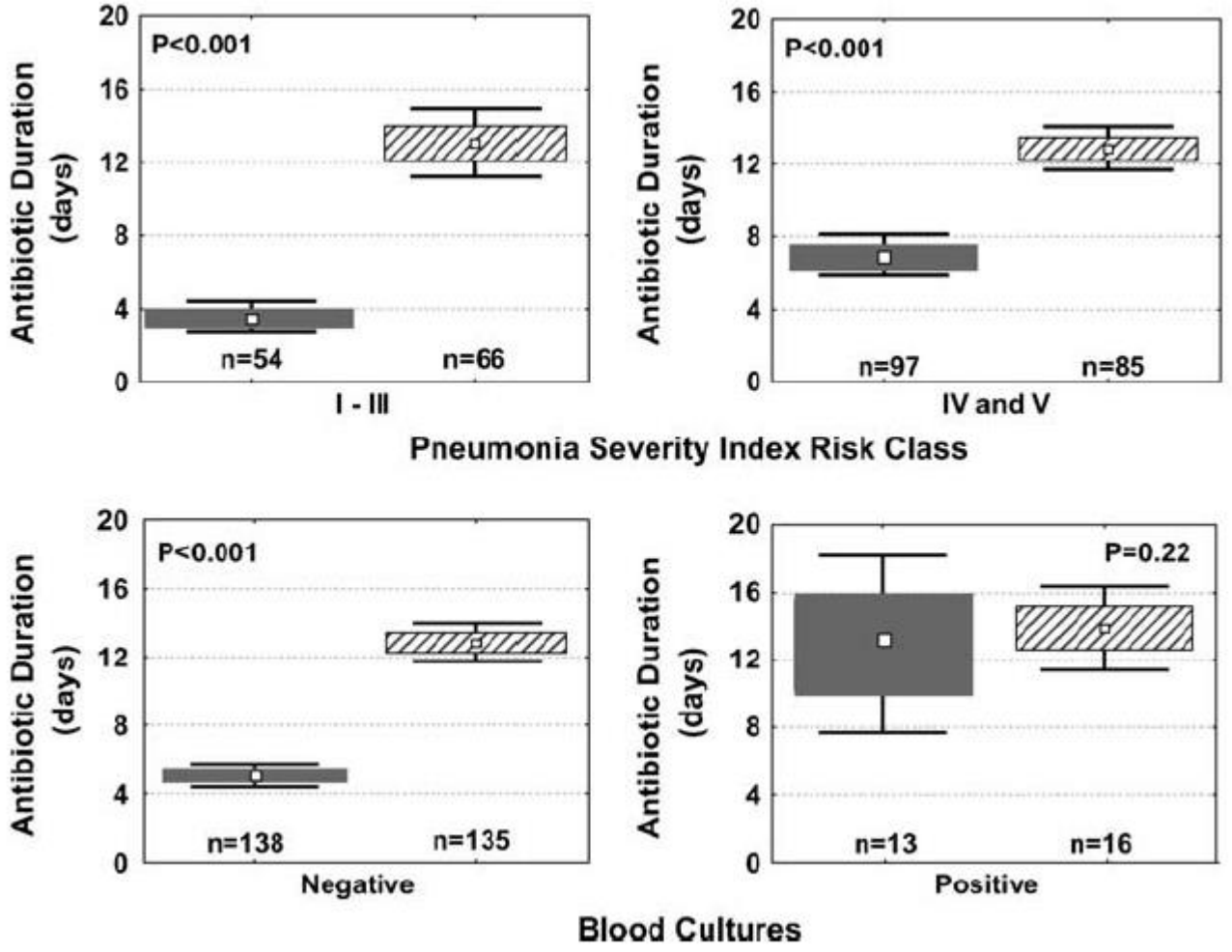
Christ-Crain, Am J Respir Crit Care Med, 2006


A
Control group
Procalcitonin group
Patients on Antibiotics (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
AB started
> 4d
> 6d
> 8d
> 10d
> 14d
> 21d
Duration of Antibiotic Therapy (days)


B
Cumulative Percent
100
75
50
25
0
Procalcitonin group
Control group
P<0.001
0
10
20
30
Time to antibiotic discontinuation (days)


Antibiotic Duration (days)
20
16
12
8
4
0
P<0.001
n=151
n=151
Procalcitonin Group
Control Group

Procalcitonine comme outil de réduction de l'exposition aux antibiotiques dans les PAC



Christ-Crain, Am J Respir Crit Care Med, 2006

MAJOR ARTICLE

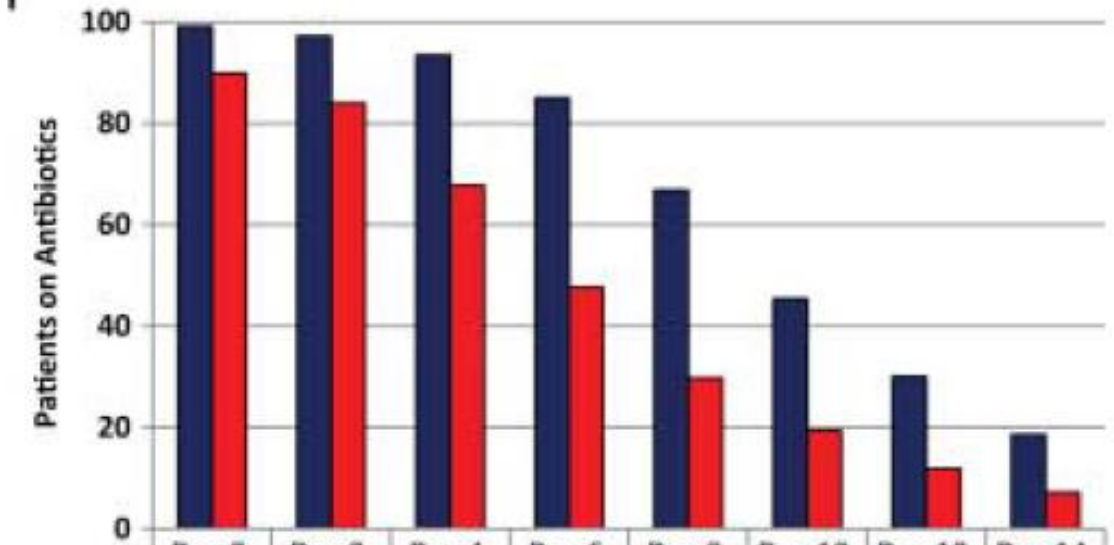
Procalcitonin to Guide Initiation and Duration of Antibiotic Treatment in Acute Respiratory Infections: An Individual Patient Data Meta-Analysis

Philipp Schuetz,[1,6,a] Matthias Briel,[3,7,a] Mirjam Christ-Crain,[2] Daiana Stolz,[4] Lila Bouadma,[8] Michel Wolff,[8] Charles-Edouard Luyt,[9] Jean Chastre,[9] Florence Tubach,[10,11,12,13] Kristina B. Kristoffersen,[14] Long Wei,[15] Olaf Burkhardt,[16] Tobias Welte,[16] Stefan Schroeder,[17] Vandack Nobre,[5] Michael Tamm,[4] Neera Bhatnagar,[7] Heiner C. Bucher,[3] and Beat Mueller[6]

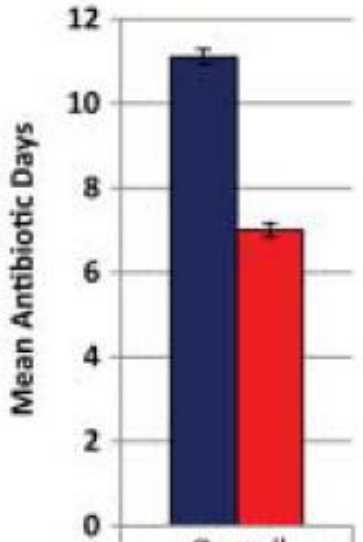
Clin Infect Dis, 2012

Meta-analyse: PCT et durée de traitement antibiotique dans les PAC

F



	Day 0	Day 2	Day 4	Day 6	Day 8	Day 10	Day 12	Day 14
Control	99%	97%	93%	85%	67%	45%	30%	19%
PCT	90%	84%	68%	48%	30%	19%	12%	7%



	Overall
Control	11.1
PCT	7

Clin Infect Dis, 2012

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.)

Recommandations 2010

SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

SOCIETE DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

MISE AU POINT

Tableau 5 : *Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires graves (Unité de Soins Intensifs ou réanimation)*

Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)[1]
Facteurs de risques de *Pseudomonas* : bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à *P. aeruginosa*	Bêta-lactamine anti-*Pseudomonas* [2] : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème [3] : - *imipénème/cilastatine* - *ou méropénème* - *ou doripénème* + aminoside (amikacine ou tobramycine) au maximum 5 jours + antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires : macrolide IV ou FQAP IV (lévofloxacine)[1]

Macrolide ou fluoroquinolone en association à une BL dans les PAC sévères ?

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)	*P*
Age ⩾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 Levofloxacine

Lodise, AAC 2007

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	*P*	BL+M	F	*P*
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

Research

Open Access

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 Anzueto[5] 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

Crit Care 2006

Patients

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

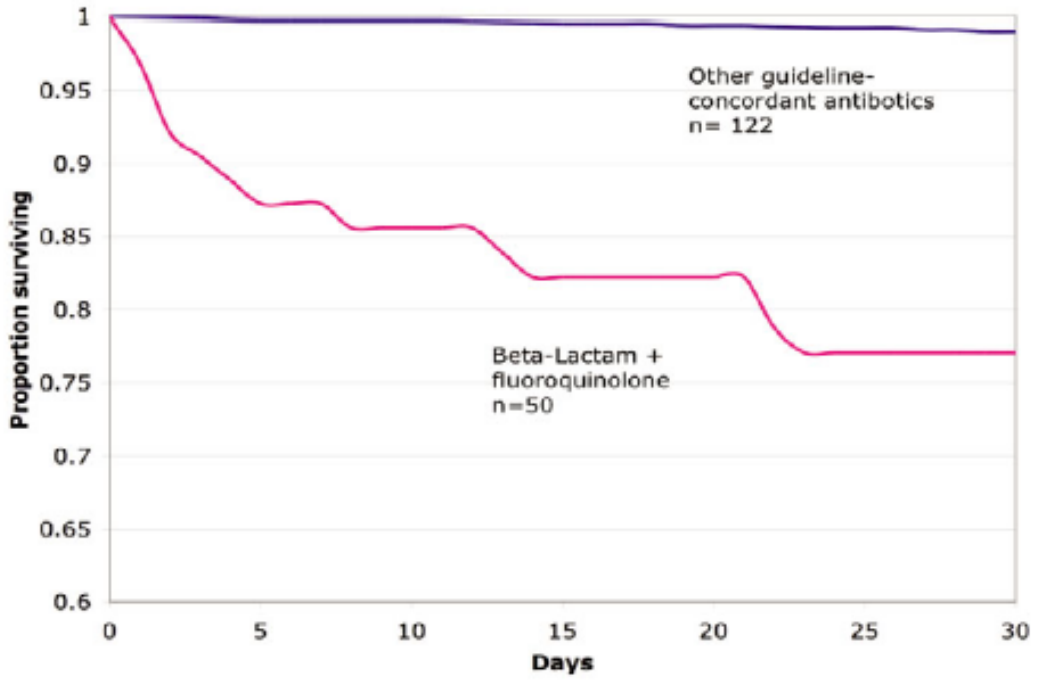
Etiologies of severe community-acquired pneumonia

Microorganisms	Number ($n = 41$)
Streptococcus pneumoniae	15
Staphylococcus aureus	10
Pseudomonas aeruginosa	2
Haemophilus influenzae	7
Enterobacteriacea[a]	3
Miscellaneous[b]	2
Other Gram-positive cocci[c]	2

Mortensen, Crit Care 2006

Mortalité à J30

Figure 1



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

Mortensen, Crit Care 2006

Analyse multivariée

Table 4

Results of multivariable logistic regression model

Variable	β coefficient	SEM	95% CI	*p*
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]

Mortensen, Crit Care 2006

Intensive Care Med (2010) 36:612–620
DOI 10.1007/s00134-009-1730-y

ORIGINAL

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

Mortalité ICU

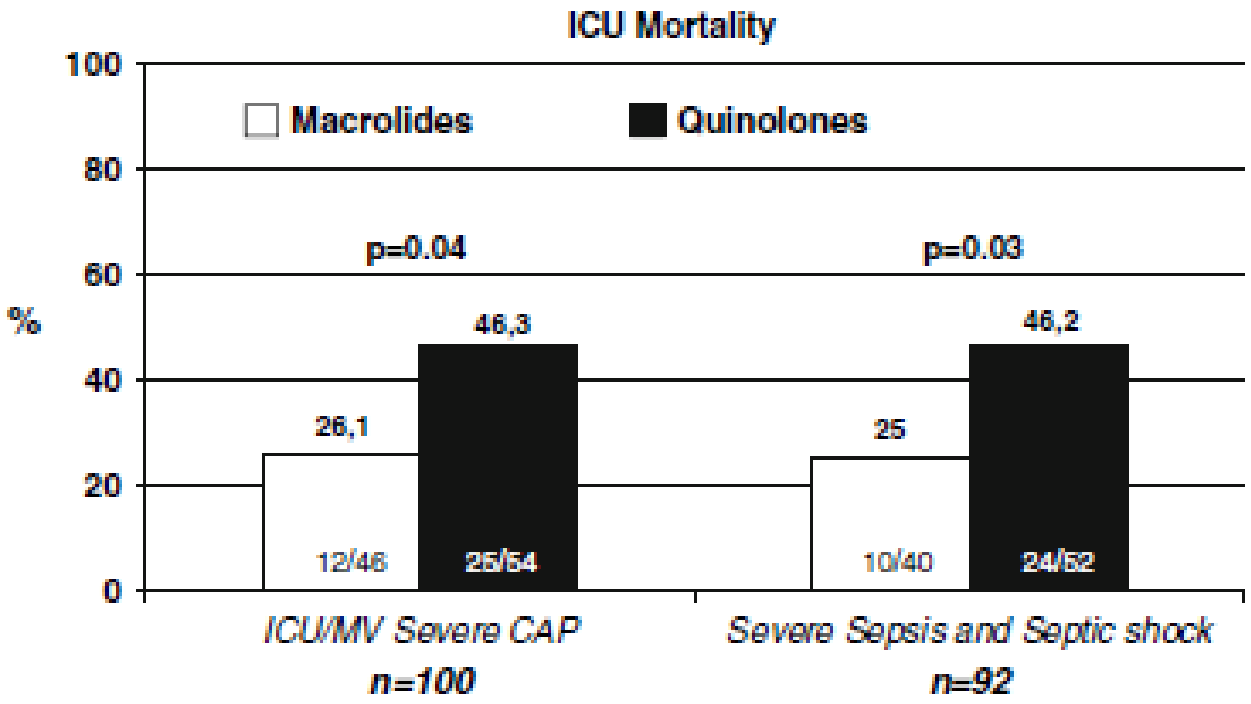


Fig. 1 Intensive care unit mortality among IDSA/ATS guideline-adherent patients according to the treatment in combination with a macrolide or a quinolone

Martin-Loeches, Intensive Care Med, 2010

Hypothèses physiopathologiques

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

Waterer, Crit Care 2006; Tamaoki, Am J Med 2004

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

Orman JID 2000; Parnham, Curr Opin Infect Dis 2005

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte

Actualisation

2011

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

Yu, Clin Infect Dis, 2004

Choix du macrolide

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

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

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

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.