

ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES

INTRODUCTION

- Infections respiratoires basses : motif fréquent de prescription d'antibiotiques.
- Nombreuses molécules.
- Coût économique – écologique !!
- Comment choisir ?

Apport des combinaisons d'anomalies cliniques au diagnostic de PAC

Cas	Lieu	Symptôme	Signes vitaux ¹	Signes physiques	Probabilité de PAC
1	Urgences	Toux aiguë	-	-	1 – 13 %
2	Urgences	Toux aiguë	Tachycardie Fièvre	Crépitants	18 – 42 %
3	Urgences (cas «sévères»)	Toux aiguë	Tachycardie Fièvre	Crépitants	32 – 60 %

¹ (RR de PAC = 0.18 si Rythme Respiratoire < 20, Rythme Cardiaque < 100 et Température < 37,8°C)

Co-morbidités ou de facteurs de risque

Facteurs de risque	Comorbidités
Âge	Insuffisance rénale
Vie en institution	Insuffisance cardiaque
Tabagisme	Insuffisance hépatique
Ethylisme	Maladie néoplasique
Troubles de déglutition	Diabète décompensé
Traitement corticoïde/immunosuppresseur	État grabataire

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

SORT: KEY RECOMMENDATIONS FOR PRACTICE

<i>Clinical recommendations</i>	<i>Evidence rating</i>	<i>References</i>
In patients with clinically suspected CAP, chest radiography should be obtained to confirm the diagnosis.	C	12
Evaluation for specific pathogens that would alter standard empiric therapy should be performed when the presence of such pathogens is suspected on the basis of clinical and epidemiologic clues; this testing usually is not required in outpatients.	C	12
Mortality and severity prediction scores should be used to determine inpatient versus outpatient care for patients with CAP.	A	22-24
All patients with CAP who are admitted to the intensive care unit should be treated with dual therapy.	A	28
Prevention of CAP should focus on universal influenza vaccination and pneumococcal vaccination for patients at high risk of pneumococcal disease.	B	12, 35-37

CAP = community-acquired pneumonia.

A = consistent, good-quality patient-oriented evidence; B = inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence; C = consensus, disease-oriented evidence, usual practice, expert opinion, or case series. For information about the SORT evidence rating system, go to <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

Éléments d'évaluation de la gravité

- ***Sur le plan clinique :***

- L'âge avancé, la grabatisation préalable à la pneumonie, l'immunodépression, la splénectomie, l'hospitalisation récente.
- RR > 30/mn, le sepsis grave ou le choc septique, la confusion aiguë,
- La température < 35 ° C ou > à 40 °C,
- Les troubles de la déglutition.

- ***Sur le plan radiologique :***

- L'atteinte pulmonaire multilobaire sur la radio, l'extension rapide de la pneumonie,
- L'existence d'une cavité,
- La présence d'une pleurésie.

- ***Sur le plan biologique :***

- L'acidose métabolique, la leucopénie < 4 000/mm³ ou l'hyperleucocytose > 30 000/mm³, l'insuffisance rénale aiguë,
- Une coagulopathie...

ÉLÉMENTS DE CALCUL DU SCORE DE FINE

	Points
- Facteurs démographiques	
Âge Hommes	= Âge en années
Âge Femmes	= Âge - 10
Vie en institution	+ 10
- Comorbidités	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébro-vasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
- Données de l'examen physique	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
TA systolique < 90 mmHg	+ 20
T° < 36 °C ou > 40 °C	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125/min	+ 10
- Données radiologiques et biologiques	
pH artériel < 7,35	+ 30
Urée ≥ 11	+ 20
Na < 130	+ 20
Hématocrite < 30 %	+ 10
PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

ÉLÉMENTS DE CALCUL DU SCORE DE FINE

Classe	Points	Probabilité de 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 %

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 4. Criteria for Severe Community-Acquired Pneumonia

Minor criteria

Blood urea nitrogen level ≥ 20 mg per dL (7.14 mmol per L)

Confusion/disorientation

Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

Hypothermia (core temperature $< 96.8^{\circ}\text{F}$ [36°C])

Leukopenia (white blood cell count $< 4,000$ per mm^3
[4.00×10^9 per L])

Multilobar infiltrates

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 250

Respiratory rate ≥ 30 breaths per minute

Thrombocytopenia (platelet count $< 100 \times 10^3$ per mm^3
[100×10^9 per L])

Major criteria

Invasive mechanical ventilation

Septic shock with need for vasopressors

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 5. CURB-65 Mortality Prediction Tool for Patients with Community-Acquired Pneumonia

Prognostic variables*

Confusion

Blood urea nitrogen level > 20 mg per dL (7.14 mmol per L)

Respiratory rate \geq 30 breaths per minute

Blood pressure (systolic < 90 mm Hg or diastolic \leq 60 mm Hg)

Age \geq 65 years

<i>Score</i>	<i>Inpatient vs. outpatient</i>	<i>30-day mortality (%)</i>
0 or 1 point	Treat as outpatient	0.7 to 2.1
2 points	Treat as inpatient	9.2
\geq 3 points	Treat in intensive care unit	15 to 40

*—Assign 1 point for each variable.

Information from reference 1.

SCORE DE LA BRITISH THORACIC SOCIETY (CURB 65)

SCORE DE LA BRITISH THORACIC SOCIETY (CURB 65)

Confusion

Urea > 7 mmol/l

Respiratory rate \geq 30/min

Blood pressure: systolic < 90 mmHg
or diastolic \leq 60 mmHg

65 Age \geq 65

Un patient présentant au moins 2 de ces 4 facteurs multiplie par 36 le risque de mortalité.

CRB 65 (SCORE SIMPLIFIE)

C Mental Confusion

R Respiratory rate \geq 30/min

B Blood pressure: systolic < 90 mmHg
or diastolic \leq 60 mmHg

65 Age \geq 65

Ce score est utilisable en ville

(si 0 critère : traitement ambulatoire possible,
 \geq 1 critère : évaluation à l'hôpital)

Low CURB-65 is of limited value in deciding discharge of patients with community-acquired pneumonia[☆]

Table 2 Findings on admission of patients with CURB-65 score of 0 and 1.

Characteristic	Group 1 <i>n</i> = 127	Group 2 <i>n</i> = 91	<i>p</i>
Demographics			
Male, n. (%)	69 (54)	48 (53)	0.885
Age, mean ± SD years	58 ± 19	41 ± 16	<0.001
Current tobacco smoker, n. (%)	17 (13)	0 (0)	<0.001
Comorbidities			
Cardiovascular disease, n. (%)	41 (32)	10 (11)	0.001
Chronic obstructive pulmonary disease, n. (%)	30 (24)	2 (2.2)	<0.001
Diabetes mellitus, n. (%)	12 (10)	2 (2.2)	0.036
Neurological diseases, n. (%)	14 (11)	5 (5.6)	0.155
Severity on admission			
Oxygen therapy, n. (%)	46 (36)	0	<0.001
NIV/CPAP use, n. (%)	10 (7.9)	0	0.006
Physical findings			
Systolic Blood Pressure, mean ± SD mmHg	135 ± 20	127 ± 16	0.005
Diastolic Blood Pressure, mean ± SD mmHg	78 ± 12	74 ± 11	0.020
Heart rate, mean ± SD beats/minute	97 ± 21	97 ± 19	0.977
Respiratory Rate, mean ± SD breath/minute	21 ± 7	15 ± 4	<0.001
Arterial Oxygen Saturation, mean ± SD (%)	95 ± 4	97 ± 2	<0.001

Group 1: patients who were hospitalized; Group 2: patients who were sent home; SD Standard deviation; *n*: number; NIV: non-invasive ventilation; CPAP: non-invasive continuous positive airway pressure.

Low CURB-65 is of limited value in deciding discharge of patients with community-acquired pneumonia[☆]

Table 3 Reasons that justified hospitalization among patients with a CURB-65 score of 0 or 1.

Reasons	N. (%)
1. Hypoxemia	36 (35)
2. Failure of outpatient therapy	15 (14)
3. Cardiovascular events	10 (9.7)
4. Further Work-up	8 (7.8)
5. Neurological events	7 (6.7)
6. Exacerbation of COPD	6 (5.8)
7. Exacerbation of asthma	4 (3.8)
8. Bilateral pneumonia	3 (2.9)
9. Unmet social needs	3 (2.9)
11. Severe hemoptysis	1 (0.9)
12. Suspicion of severe sepsis	1 (0.9)
13. Oral intolerance	1 (0.9)
14. Others	9 (8.7)

N: number; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

SCORE DE L'AMERICAN THORACIC SOCIETY (2001)

3 critères mineurs

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$
- Atteinte plurilobaire
- $\text{PAS} \leq 90 \text{ mmHg}$

2 critères majeurs

- nécessité d'une ventilation mécanique
- choc septique

La présence de 2 critères mineurs ou d'un critère majeur prédit la nécessité d'une admission en soins intensifs avec une sensibilité de 78 %, une spécificité de 94 %, VPP 75 % et VPN 95 %.

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 6. SMART-COP Score to Predict Need for IRVS in Patients with Community-Acquired Pneumonia

<i>Variable</i>	<i>Points</i>
Systolic blood pressure < 90 mm Hg	2
Multilobar involvement on chest radiography	1
Albumin level < 3.5 g per dL (35 g per L)	1
Respiratory rate	1
50 years and younger: ≥ 25 breaths per minute	
Older than 50 years: ≥ 30 breaths per minute	
Tachycardia (≥ 125 beats per minute)	1
Confusion (new onset)	1
Oxygen level	2
50 years and younger: PaO ₂ < 70 mm Hg, oxygen saturation ≤ 93 percent, or (if on oxygen) PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 333	
Older than 50 years: PaO ₂ < 60 mm Hg, oxygen saturation ≤ 90 percent, or (if on oxygen) PaO ₂ /FiO ₂ ratio < 250	
Arterial pH < 7.35	2
Total:	_____
<i>Score</i>	<i>Risk of needing IRVS</i>
0 to 2 points	Low
3 or 4 points	Moderate (one in eight patients)
5 or 6 points	High (one in three patients)
≥ 7 points	Very high (two in three patients)

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 1. Common Etiologies of Community-Acquired Pneumonia

<i>Etiology</i>	<i>Frequency (median percentage)</i>	<i>Etiology</i>	<i>Frequency (median percentage)</i>	<i>Etiology</i>	<i>Frequency (median percentage)</i>
Outpatients		Inpatients not admitted to ICU		Inpatients admitted to ICU	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	16	<i>S. pneumoniae</i>	25	<i>S. pneumoniae</i>	17
Respiratory viruses	15	Respiratory viruses	10	<i>Legionella</i> species	10
<i>Streptococcal pneumoniae</i>	14	<i>M. pneumoniae</i>	6	Gram-negative bacilli	5
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	12	<i>H. influenzae</i>	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Legionella</i> species	2	<i>C. pneumoniae</i>	3	Respiratory viruses	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	<i>Legionella</i> species	3	<i>H. influenzae</i>	3
Unknown	44	Unknown	37	Unknown	41

ICU = intensive care unit.

Information from references 1 through 3.

Community-acquired and nosocomial pneumonia

Table 1 Community-acquired pneumonia: spectrum of common pathogens. (Modified from [3])

	Patient previously well and/or <65 years old	Co-morbid Illness and/or >65 years old
Organisms	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Viruses <i>Legionella</i> species	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Oral anaerobes Gram-negative rods <i>Staphylococcus aureus</i>

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics revisited in lungs

Antibiotiques 2006 ; 8 : 232-241

Antibiotic levels in plasma and ELF

Antibiotic	Dose and route of administration	Subjects	Concentration in plasma (µg/mL)	Concentration in ELF (µg/mL)	AUC in ELF (µg.h/mL)
Amoxicillin	500mg PO, 1-2 hours before undergoing BAL	Adults undergoing diagnostic bronchoscopy	6.90	Median c: 0,89	NA
Clavulanate	250mg PO, 1-2 hours before undergoing BAL	Adults undergoing diagnostic bronchoscopy	5.25	Median c: 0.96	NA
Piperacillin	4gr piperacillin plus 0.5gr tazobactam × 3/day for 2 days, IV	Critically ill patients with severe bacterial pneumonia	24.0± 13.8 and 2.4±1.2	13.6±9.4 and 2.1±1.1	NA
Ceftazidime	Loading dose of 2gr plus 4gr/24h of continuous infusion	Adult patients with severe nosocomial bacterial pneumonia on mechanical ventilation	39.6±15.2	8.2±4.8	NA
Meropenem	1gr single dose, IV	Healthy volunteers	131.7±18.2	7.7±3.1	0-8 h: 15.34
Ertapenem	1gr single dose, IV	Adults undergoing thoracotomy	Max: 94.7±23.3	4.06±6.64	NA

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics revisited in lungs

Antibiotiques 2006 ; 8 : 232-241

Clarithromycin	500mg twice daily for 9 doses	Healthy non-smokers	3.29±0.94	34.02±5.16	NA
Azithromycin	Loading dose of 500mg plus 250mg twice daily for 2 days	Healthy volunteers	0.054±0.008	3.12±0.93	NA
Telithromycin	800mg once daily for 5 days, PO	Adults scheduled for diagnostic bronchoscopy	1- 4.81	3.91	NA
Cethromycin	150mg once daily PO for a total of 5 doses	Healthy Volunteers	0.181±0.084	0.9±0.2	11.4
Ciprofloxacin	500mg every 12 hours for a total of 9 doses	Non-smoking healthy adults	NA	1.9±0.9	NA
Lomefloxacin	400mg PO for 5 consecutive days	Patients suffering from AECB.	>1.0	6.9±2.8	NA
Levofloxacin	500mg daily for 5 doses	Older adults undergoing diagnostic bronchoscopy	4.74±1.37	11.01±4.52	NA
Levofloxacin	500mg twice daily IV, for two days	Adult patients with severe CAP	19-22	16.2-23.5	NA

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics revisited in lungs

Antibiotiques 2006 ; 8 : 232-241

Antibiotic levels in plasma and alveolar macrophages

Antibiotic	Dose and route of administration	Subjects	Concentration in plasma (µg/mL)	Concentration in AMs (µg/mL)
Amoxicillin	500mg PO, 1-2 hours before undergoing BAL	Adults undergoing diagnostic bronchoscopy	6.90	0
Clavulanate	250mg PO, 1-2 hours before undergoing BAL	Adults undergoing diagnostic bronchoscopy	5.25	0.76
Ertapenem	1gr single dose, IV	Adults undergoing thoracotomy	94.7±23.3	0.0073±0.0016
Cefuroxime axetil	500mg single dose PO	Patients undergoing BAL	3.5	Detected

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of antibiotics revisited in lungs

Antibiotiques 2006 ; 8 : 232-241

Clarithromycin	500mg twice daily for 9 doses	Healthy non-smokers	3.29±0.94	1.996±2.539
14-OH Clarithromycin	500mg twice daily for 9 doses	Healthy non-smokers	1.43±0.40	317±310
Azithromycin	Loading dose of 500mg plus 250mg twice daily for 2 days	Healthy volunteers	0.054±0.008	464±65
Linezolid	600mg for a total of 5 doses	Clinically and laboratory healthy subjects	15.5±4.9	2.2±0.6
Levofloxacin	500mg IV once daily for 5 doses	Healthy non-smoking adults	4.74±1.37	83.9±53.2
Clinafloxacin	200mg single oral dose	Patients undergoing diagnostic bronchoscopy, in good condition	1.53 (0.4-2.6)	15.6 (from non detected to 39.8)
Moxifloxacin	400mg single oral dose	Patients undergoing diagnostic bronchoscopy	3.22	56.7
Garenoxacin	600mg single dose PO	Healthy subjects	10.3 at ~3h after administration	158.6 (46.4-428.9)
Gatifloxacin	400mg single oral dose	Patients undergoing diagnostic bronchoscopy	3.96 (3.50-4.40) at ~2h after administration	77.32 (48.9-138.5) at ~4h after administration
Ciprofloxacin	500mg single dose PO	Healthy Volunteers	0.95±0.32	4.3±5.2

Diffusion pulmonaire des céphalosporines de troisième génération : perfusion continue *versus* administration intermittente

Antibiotiques	Dose & voie	Sérum (mg/L)	Parenchyme (mg/kg)	Ratio P/S ¹	Muqueuse bronchique (mg/kg)	Sécrétions bronchiques (mg/L)
Amoxicilline (U)	1 g IV	6,9	4,4-5,6	[0,8]	2,7 ± 1,2	0,52 (0,23-0,98)
Carbenicilline (M)	20 g IV	130	45-75	[0,3-0,5]	–	15-49
Pipéracilline (M)	4 g IV	196,3	–		55,2	12,2 ± 8,5
Céfoxitine (U)	2 g IV.	11,3 (2,15-23,5)	5,6-18,5	[0,5-1,6]	–	2,8 (1,4-3,6)
Cefuroxime(U)	0,75 g IM	10,6 (7,6-15)	–		–	1,95 (0,4-3,5)
Céfotaxime (U)	2 g IV	40	5,0-14,0	[0,3]	–	1,45 (0,12-1,6)
Ceftriaxone (U)	2 g IV	127 ± 17,6	57,4 ± 13,3	[0,45]	–	–
Céfepime (U)	2 g IV	40,4 ± 28,1	–		24,1 ± 17,8	–
Cefpirome (U)	1 g IV	55,6 ± 15,7	–		33,0 ± 11,1	–
Imipénème (U)	1 g IV	69 (33-100)	6,6 (0,9-18,8)	[0,10]	–	0,94 ± 0,12
Gentamicine (M)	5 mg/kg	5,0-6,0	5,0-7,0	[1,0]	–	1,83 (0,10-4,3)
Amikacine (U)	500 mg IV	11-20	6,0-9,0	[0,5-1,2]	–	6,7 (5,0-8,4)
Tobramycine (U)	1,7 mg/kg	6,0-8,0	6,0-9,0		–	2,68 (1,2-5,9)

Diffusion pulmonaire des céphalosporines de troisième génération : perfusion continue *versus* administration intermittente

Modalité d'administration	Antibiotique	Posologie	Site de prélèvement	Pourcentage de diffusion
Administration intermittente	Céfotaxime	2 g IV	Biopsies pulmonaires	12 à 30 %
	Ceftriaxone	1 g IV	Muqueuse bronchique	25 %
		2 g IV	Biopsies pulmonaires	45 %
		1 g IV	Biopsies pulmonaires	17 %
	Ceftazidime	2 g IV	Biopsies pulmonaires	37 %
			Biopsies pulmonaires	38 %
		1 g IM	Expectoration	17 à 26 %
			Muqueuse bronchique	18 à 67 %
			Film alvéolaire	7 à 11 %
	Céfépime	2 g IV	Muqueuse bronchique	60 %
	Cefpirome	1 g IV	Muqueuse bronchique	62 %
		1 g IV	Muqueuse bronchique	56 %
			Film alvéolaire	21 %
Perfusion continue	Céfépime	4 g/j IV	Film alvéolaire	100 %
	Ceftazidime	4 g/j IV	Film alvéolaire	21 %

Diffusion pulmonaire des céphalosporines de troisième génération : perfusion continue *versus* administration intermittente

Administration intermittente intraveineuse [Ref]

<i>CEFTAZIDIME</i> [20]	<i>CEFPIROME</i> [27]	<i>CEFEPIME</i> [9]
<p>8 patients de réanimation 2 g IV Sérum : 34 mg/L Secrétions bronchiques : 2,0 mg/L</p> <hr/> <p>18 patients atteints de mucoviscidose 2 g/1,73 m² Sérum : 34 mg/L Secrétions bronchiques : 5,6 mg/L</p>	<p>37 patients de réanimation 1 g IV injection unique Sérum : 34,5 ± 3,3 mg/L Film alvéolaire : 7,2 ± 1,1 mg/L</p>	<p>N non précisé 2 g IV injection unique Sérum : 40,4 ± 28,1 Muqueuse bronchique : 24 ± 17,8 mg/L</p>

Perfusion continue

<i>CEFTAZIDIME</i> [29]	<i>CEFTAZIDIME</i> [28]	<i>CEFEPIME</i> [21]
<p>15 patients de chirurgie thoracique 85 mg/kg/j Sérum : 46,82 ± 19,1 mg/L * Poumon : 11,6 ± 6,0 mg/L</p>	<p>15 patients de réanimation 4 g/j en continu Sérum : 39,6 ± 15,2 mg/L Film alvéolaire : 8,2 ± 4,8 mg/L</p>	<p>20 patients de réanimation 4 g/j en continu Sérum : 13,5 ± 3,3 mg/L Film alvéolaire : 14,1 ± 2,8 mg/L</p>

Clarithromycin versus Amoxicillin-Clavulanic Acid in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia

Pathogen	Clarithromycin	Amoxicillin/clavulanic acid	Total (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	18	16	34 (44)
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	3	14 (18)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4	2	6 (8)
<i>Legionella pneumophila</i>	6	0	6 (8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	3	5 (6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	3 (4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	2 (3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0	2 (3)
<i>Escherichia coli</i> ^b	2	0	2 (3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1	1 (1)
<i>Proteus vulgaris</i> ^b	1	0	1 (1)
Influenza virus	0	1	1 (1)
Total	47	30	77 (100)

	Clarithromycin	Amoxicillin/clavulanic acid
Disappearance of fever	23/25 (92%)	25/27 (96%)
Disappearance of cough	36/53 (68%)	34/47 (72%)
Disappearance of dyspnoea	32/44 (73%)	30/35 (86%)
Microbiological cure	31/35 (89%)	24/28 (86%)
Disappearance of radiological infiltrate after 2 weeks ^b	38/56 (68%)	30/56 (54%)
Overall therapeutic success rate	48/56 (86%)	47/56 (84%)

Quel antibiotique pour une pneumonie aiguë communautaire de l'adulte ?

Études cliniques de non infériorité concernant le lévofloxacine

Référence	Dose de lévofloxacine	Voie d'administration	Durée du traitement (jour)	Comparateur	Nombre de patients	Classe PSI [33]	Efficacité clinique (%)	Efficacité bactériologique (%)
Querol-Ribelles [55]	500 mg/j après dose de charge	i.v. puis po	Minimum 7	Ceftriaxone (2 g/j) puis relais Co-amox + azithro	459	I-II : 14,4 % III : 17,8 % IV-V : 67,8 %	ND	ND
Gotfried [54]	500 mg/j	po	7	Clarithro	292	ND Âge > 65 ans : 24 %	88 vs 86	86 vs 88
Frank [53]	500 mg/j	i.v./po	10	Clarithro + C3G pendant deux jours	236	ND	94,1 vs 92,3	89,5 vs 92,3
Norrby [52]	500 mg × 2/j	i.v. puis po après au moins 4 doses en IV	Minimum 5	Ceftriaxone (4 g/j)	619	ND	76 vs 75	87 vs 87
Erard [57]	1000 mg/j	po	7 ou 10	Ceftriaxone (2 g) ± azithro puis relais po selon médecin	129	I-II : 19,8 % III : 16,4 % IV-V : 63,8 %	91,1 vs 91,9	ND
File [58]	500 mg/j	i.v./po	7 à 14	C3G i.v. ou po ± clarithro ou doxycycline	590	ND	96 vs 90	98 vs 85
Fogarty [59]	500 mg/j	i.v. puis po	7 à 14	Ceftriaxone (1 à 2 g/j) + azithro puis relais Co-amox + azithro	269	ND	89,5 vs 83,1	87,7 vs 81,8
Carbon [60]	500 ou 500 mg × 2/j (2 bras)	ND	7 ou 10	Co-amox (3 g/j)	518	ND	95,2–93,8 vs 95,3	97,8–100 vs 97,5

Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis

Table 1 Characteristics of patients with severe pneumococcal pneumonia on ICU admission*

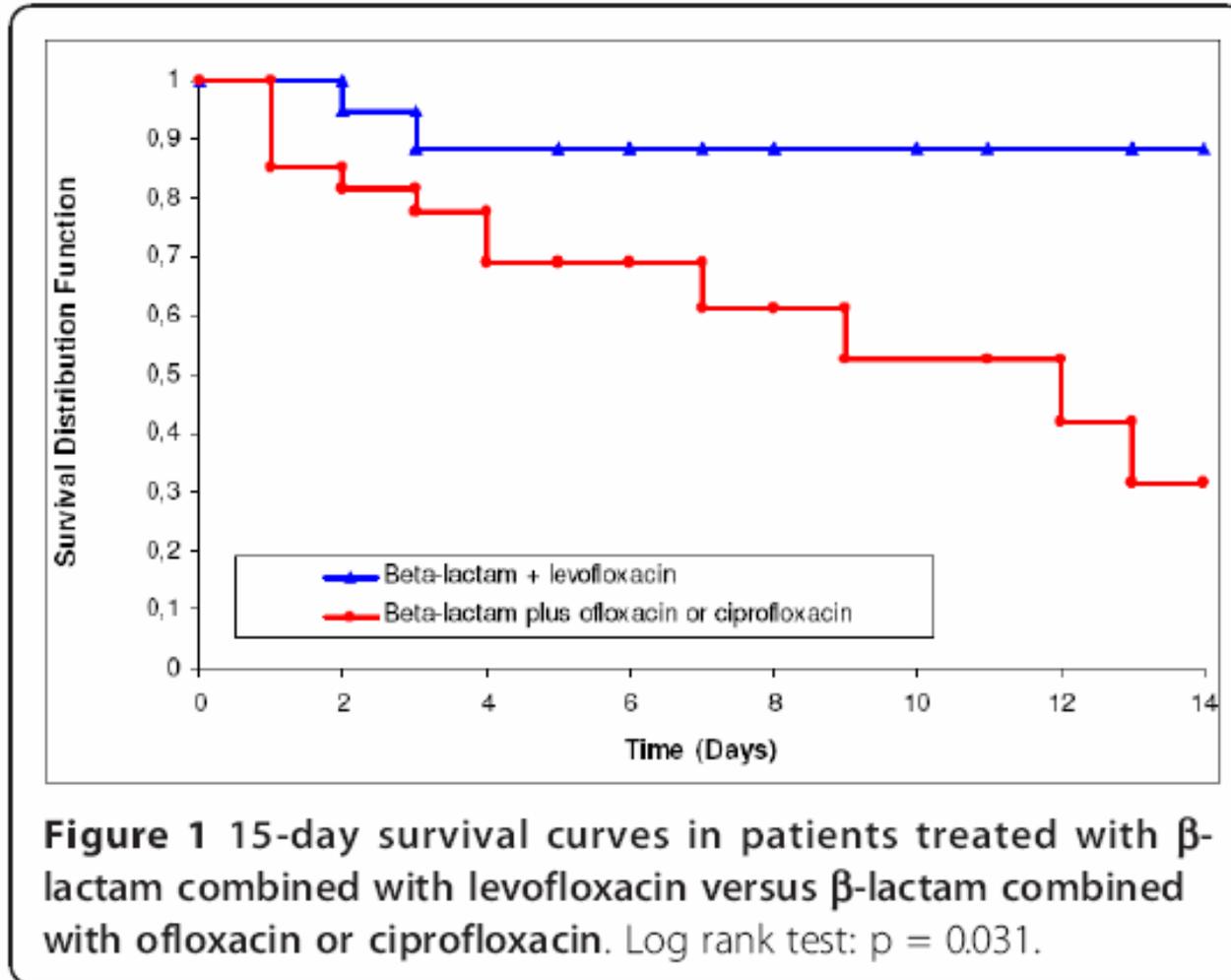
Characteristics	Overall population n = 70	Group A n = 38	Group B n = 32	p
Age (years)	63.8 ± 16.8	63.5 ± 16.5	64.1 ± 17.4	0.87
Male	53 (75.7%)	30 (78.9%)	23 (71.9%)	0.49
Female	17 (24.3%)	8 (21.1%)	9 (28.1%)	
Malignancy	5 (7.1%)	3 (7.9%)	2 (6.3%)	0.70
Diabetes mellitus	11 (15.7%)	4 (10.5%)	7 (21.8%)	0.19
Chronic heart failure	11 (15.7%)	5 (13.1%)	6 (18.7%)	0.52
Chronic respiratory insufficiency	12 (17.1%)	3 (7.9%)	9 (28.1%)	0.02
Immunosuppression	13 (18.5%)	9 (23.6%)	4 (12.5%)	0.23
SAPS II	52.9 ± 19.5	53.3 ± 20.3	52.5 ± 18.9	0.86
LOD score	7.3 ± 4.0	7.6 ± 4.0	6.8 ± 4.0	0.40
SOFA score	8.3 ± 3.9	9.0 ± 4.1	7.5 ± 3.5	0.10
PSI 4	21 (30%)	14 (36.8%)	7 (21.9%)	0.17
PSI 5	49 (70%)	24 (63.2%)	25 (78.1%)	
Temperature (°C)	37.9 ± 1.5	38.2 ± 1.4	37.5 ± 1.5	0.04
ARF requiring MV	55 (78.5%)	30 (78.9%)	25 (78.1%)	0.93
Septic shock	34 (48.5%)	17 (44.7%)	17 (53.1%)	0.48
Bacteremia	25 (35.7%)	9 (23.6%)	16 (50%)	0.02

Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis

Table 2 Therapeutics data and evolution during ICU stay of patients with severe pneumococcal pneumonia*

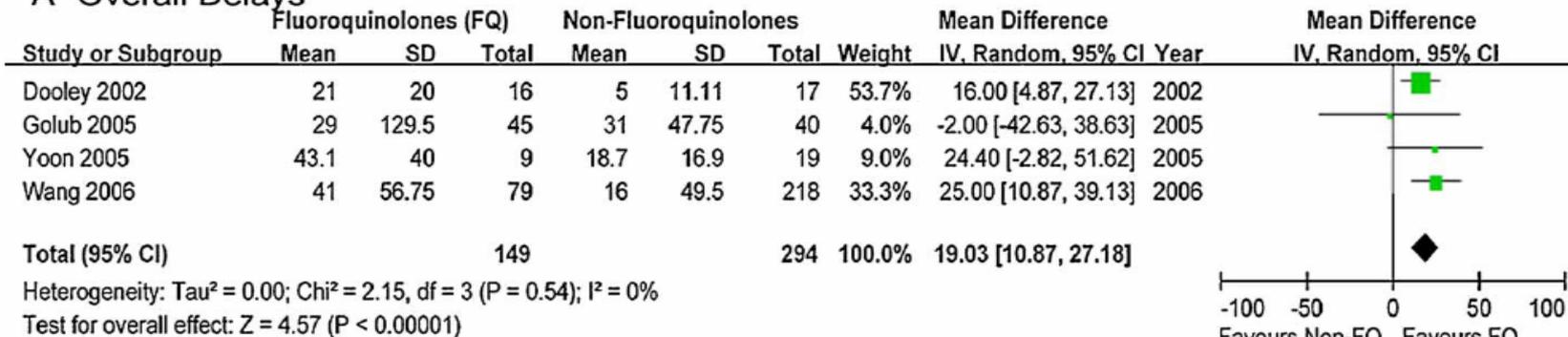
Characteristics	Overall population n = 70	Group A n = 38	Group B n = 32	P
Cephalosporin in initial treatment	46 (65.7%)	20 (52.6%)	26 (81.3%)	0.01
Use of drotrecogin alpha	4 (5.7%)	0	4 (12.5%)	0.02
Intensive insulin therapy	30 (42.8%)	4 (10.5%)	26 (81.2%)	<0.0001
Use of hydrocortisone	24 (34.3%)	6 (15.7%)	18 (56.3%)	0.0004
Haemodialysis	10 (14.3%)	3 (7.8%)	7 (21.8%)	0.09
Body temperature on D3	37.4 ± 1.3	37.8 ± 1.0	36.9 ± 1.3	0.0008
SOFA score on D3	7.5 ± 4.8	8.0 ± 5.1	7.1 ± 4.5	0.48
Improvement on D3	43 (61.4%)	20 (52.6%)	23 (71.8%)	0.09
Body temperature on D5	37.5 ± 0.9	37.7 ± 0.9	37.3 ± 0.9	0.22
SOFA score on D5	6.4 ± 4.8	7.5 ± 4.9	5.5 ± 4.5	0.13
Body temperature on D7	37.4 ± 1.0	37.7 ± 0.9	37.0 ± 1.0	0.04
SOFA score on D7	6.6 ± 5.0	7.7 ± 5.0	5.6 ± 4.8	0.17
Sepsis-related complications	31 (44.3%)	16 (42.1%)	15 (46.8%)	0.68
HA-LRT superinfections	17 (24.3%)	7 (18.4%)	10 (31.2%)	0.21
ICU-related complications	12 (17.1%)	8 (21.0%)	4 (12.5%)	0.34
Duration of MV (days)	11.3 ± 14.3	11.2 ± 15.6	11.5 ± 12.9	0.93
Duration of vasopressor use (days)	3.5 ± 4.8	3.6 ± 5.6	3.3 ± 3.9	0.80
LOS in ICU (days)	14.6 ± 16.3	14.5 ± 19.0	14.6 ± 12.6	0.97
Mortality on D-15	14 (20%)	12 (31.6%)	2 (6.3%)	0.02
Mortality in ICU	26 (37.1%)	17 (44.8%)	9 (28.1%)	0.15

Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis

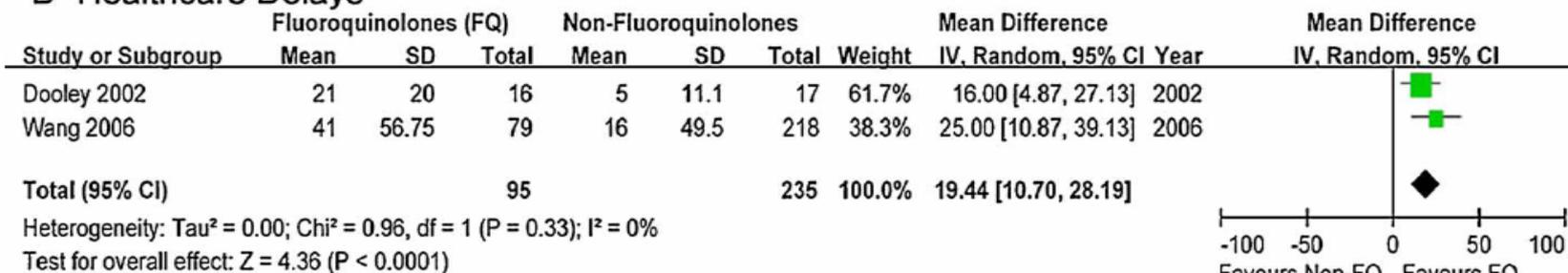


Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

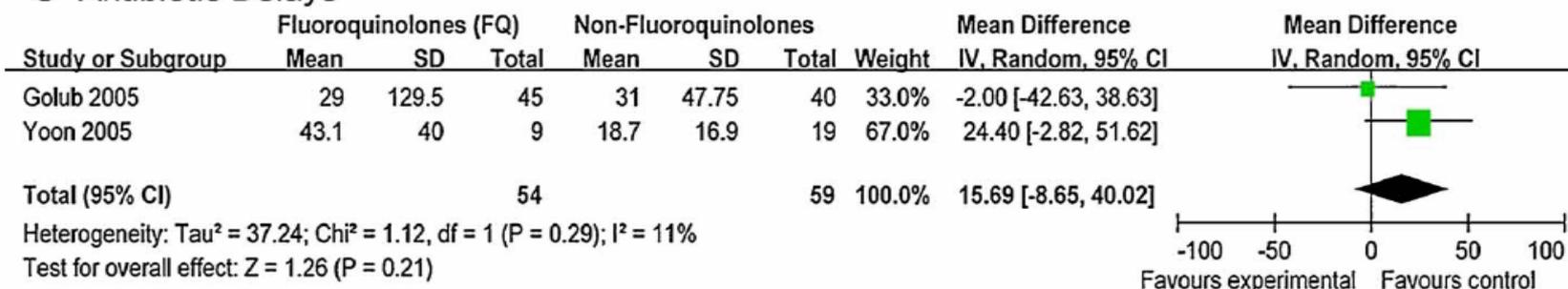
A Overall Delays



B Healthcare Delays

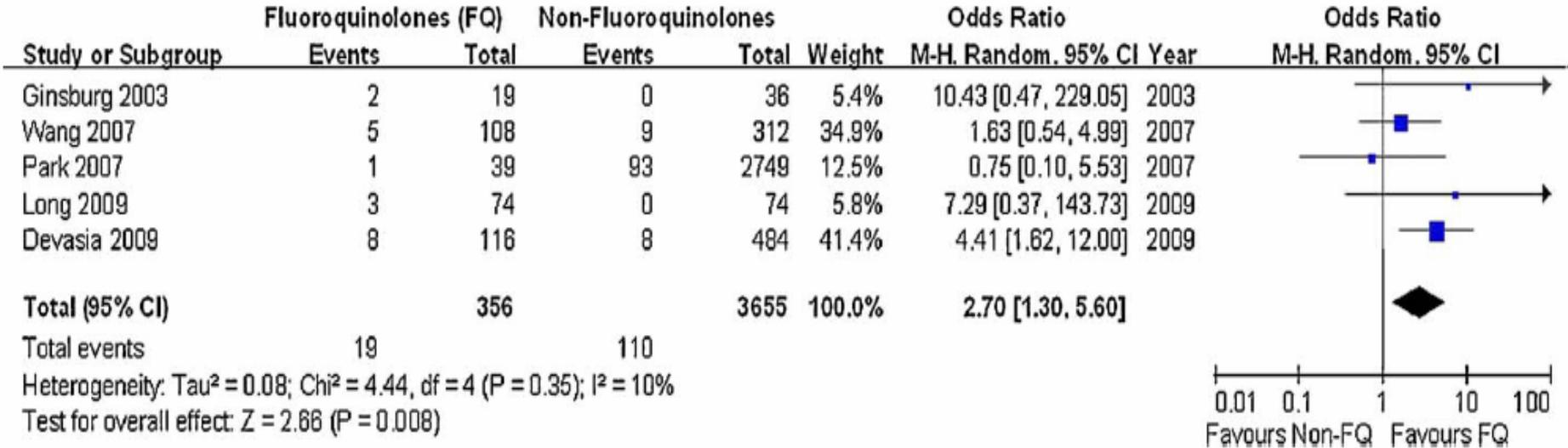


C Antibiotic Delays



Influence des FQ sur le délai du diagnostic

Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis



Influence des FQ sue la négativation des prélèvements BK

Quel antibiotique pour une pneumonie aiguë communautaire de l'adulte ?

Télithromycine

- Antibiotique de la famille des kétolides apparenté aux macrolides, mais qui reste actif sur des pneumocoques résistants aux macrolides par un mécanisme MLSB inducible
- Les kétolides possèdent deux sites d'action.
- Activité sur l'ensemble des germes habituellement retrouvés au cours des infections des voies respiratoires inférieures que ce soit les germes pyogènes ou les germes dits atypiques

Quel antibiotique pour une pneumonie aiguë communautaire de l'adulte ?

Études cliniques de non infériorité concernant la télithromycine

Référence	Dose de télithromycine (mg/j)	Durée du traitement (jour)	Comparateur	Nombre de patients	Classe PSI [33]	Efficacité clinique (%)	Efficacité bactériologique (%)
Mathers Dunbar [29]	800	10	Azithro	416	I-II: 86,8 % III : 9,1 % IV-V: 4,1 % Âge > 65 ans : 15 %	88,3 vs 88,5	87,5 vs 96,7
Hagberg [32]	800	10	Amoxicilline 1 g × 3/j	404	I-II: 72,5 % III : 20 % IV-V : 7,5 % Âge > 65 ans : 18 %	94,6 vs 90,1	87,5 vs 86,7
Niederman [30]	800	10	Clarithro	448	I – II: 87 % III : 9 % IV-V: 4 % Âge > 65 ans : 15 %	88,3 vs 88,5	ND
Tellier [27]	800	5 ou 7 (2 bras)	Clarithro	559	I-II: 80,5 % III : 12,7 % IV-V: 6,8 % Âge > 65 ans : 17 %	88,8–89,3 vs 91,8	87,7–80 vs 83,3

Quel antibiotique pour une pneumonie aiguë communautaire de l'adulte ?

Pristinamycine

- La pristinamycine possède un spectre antibactérien correspondant aux germes retrouvés lors des infections pulmonaires.
- Il s'agit d'un antibiotique bactéricide sur le pneumocoque
- L'émergence de mutants résistants est plus difficile qu'avec les macrolides
- Il ne semble pas apparaître de résistance du pneumocoque vis-à-vis de cet antibiotique

Schémas thérapeutiques ?

	SPILF 1991 révisé 2000	AFSSAPS 2005	IDSA 2003	ATS 2001
Diagnostic microbiologique réalisé dans	50 à 75 %	40 à 84 %	40 à 60 %	30 à 80 %
<i>S. pneumoniae</i> 1^{re} cause de PAC	+	+	+	+
<i>S. pneumoniae</i>		30 à 47 %	2/3 des bactériémies	20 % PAC ville jusqu'à 60 % à l'hôpital
<i>H. Influenzae</i>		5,5 à 22 %		3 à 10 %
<i>M. pneumoniae</i>		7,4 à 12 % jusqu'à 23 %	10 %	10 %
<i>C. pneumoniae</i>		5 à 10 %	12 %	10 %
<i>Legionella</i>		5 à 15 %		10 % > 10 % en réa
Virus	20 à 25 %	10 à 30 %	10 %	Jusqu'à 36 % en ville
<i>Staphylococcus</i>, entérobactéries		< 5 %	0 à 33 % (patients institutionnalisés)	5 à 10 % (+ facteurs de risques) 22 % en réa
Plus de 2 étiologies			2,5 %	quelques %

Éléments d'orientation diagnostique des pneumonies aiguës communautaires.

Éléments en faveur du pneumocoque

Agent étiologique le plus fréquent chez le sujet ≥ 40 ans et/ou avec co-morbidité(s) associée(s)

Début brutal

Fièvre élevée dès le premier jour

Malaise général

Point douloureux thoracique

Opacité alvéolaire systématisée

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles

Éléments en faveur des bactéries « atypiques »

Contexte épidémique (notamment pour *Mycoplasma pneumoniae*)

Début progressif en 2 à 3 jours

Éléments en faveur d'une légionellose

Contexte épidémique ou « situation à risque » (voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol contaminée. . .)

Co-morbidité(s) fréquente(s)

Tableau clinique évocateur (1/3 des cas) avec pneumonie d'allure sévère, début progressif, sans signe ORL, pouls dissocié, atteinte souvent bilatérale

Présence de signes extra-thoraciques : digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), neurologiques (troubles de la conscience, céphalées, myalgies)

Échec des bêtalactamines actives sur le pneumocoque

Quel antibiotique pour une pneumonie aiguë communautaire de l'adulte ?

Antibiothérapie probabiliste des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte en ambulatoire, sans signe de gravité

	Premier choix privilégié le traitement efficace sur <i>S. pneumoniae</i>
<i>Sujet présumé sain, sans signe de gravité</i>	
Suspicion de pneumocoque (début brutal)	Amoxicilline
Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques » ^c	Amoxicilline ou pristinamycine ou télithromycine ^b
Suspicion de bactéries « atypiques »	Macrolide
<i>Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité (sujet âgé en institution cf. Tableau 4)</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) ^a ou ceftriaxone ^e

Antibiothérapie probabiliste des PAC en ambulatoire

	1^{er} choix	Échec amoxicilline à 48 h
Sujets <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO Ou pristinamycine 1 g x 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO	macrolide Ou pristinamycine 1 g x 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO
Sujets <i>avec comorbidité</i>	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/I.V./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

Antibiothérapie probabiliste des PAC 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 <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perf I.V. 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 <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO/perf I.V. Ou céfotaxime 1 g x 3/j perf I.V. Ou ceftriaxone 1 g/j I.V. 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 <i>avec comorbidité (s)</i>	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion I.V.	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j perf I.V. Ou céfotaxime 1 g x 3/j perf I.V. Ou ceftriaxone 1 g/j I.V. 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

Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères

	1 ^{er} choix
Sujets jeunes <i>sans comorbidité</i>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. ou ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) Plus (macrolides IV ou FQAP I.V. : lévofloxacine 500 mg 2/J I.V.)
Sujets âgés <i>sans comorbidité</i>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. ou ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) plus (FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)
Sujets <i>avec comorbidité (s)</i>	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf I.V. ou ceftriaxone 1-2 g/j I.V.) plus FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j I.V.) si suspicion de pyocyanique : (pipéracilline-tazobactam 4 g x 3/j I.V. ou céfépime 2 g x 2/j I.V. ou imipénème 1 g x 3/j I.V.) en association avec un aminoside et un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolide ou fluoroquinolone)

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 7. Empiric Therapy for Community-Acquired Pneumonia

<i>Patient group</i>	<i>Initial therapy</i>
Previously healthy outpatients; no antibiotic use in past three months	A macrolide or doxycycline
Outpatients with comorbidities* or antibiotic use in past three months†	A respiratory fluoroquinolone (levofloxacin [Levaquin], gemifloxacin [Factive], or moxifloxacin [Avelox]), or a beta-lactam antibiotic (high-dose amoxicillin, amoxicillin/clavulanate [Augmentin], or cefpodoxime) plus a macrolide‡
Inpatients, non-ICU	A respiratory fluoroquinolone, or a beta-lactam antibiotic plus a macrolide
Inpatients, ICU	A beta-lactam antibiotic (ceftriaxone [Rocephin], cefotaxime [Claforan], or ampicillin/sulbactam [Unasyn]), plus azithromycin (Zithromax) or a respiratory fluoroquinolone§
Special considerations	
Risk factors for <i>Pseudomonas</i> species	A beta-lactam antibiotic (piperacillin/tazobactam [Zosyn], cefepime, imipenem/cilastatin [Primaxin], meropenem [Merrem], or doripenem [Doribax]), plus either ciprofloxacin (Cipro) or levofloxacin <i>or</i> The above beta-lactam antibiotic plus an aminoglycoside and azithromycin <i>or</i> The above beta-lactam antibiotic plus an aminoglycoside and an antipneumococcal respiratory fluoroquinolone
Risk factors for methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomycin or linezolid (Zyvox)
Influenza virus	Oseltamivir (Tamiflu) or zanamivir (Relenza)

Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Table 8. Management of Unresponsive Community-Acquired Pneumonia

<i>Scenario</i>	<i>Considerations*</i>
Delayed response to therapy with no improvement after 72 hours	Resistant microorganism or uncovered pathogen Parapneumonic effusion or empyema Nosocomial superinfection Noninfectious condition, such as pulmonary embolism, drug fever, bronchiolitis obliterans, organizing pneumonia, congestive heart failure, vasculitis
Clinical deterioration or continued progression of illness	Severity of illness at presentation Metastatic infection, such as empyema, endocarditis, meningitis, arthritis Inaccurate diagnosis, such as acute respiratory distress syndrome, aspiration Exacerbation of comorbid illness or coexisting noninfectious disease, such as renal failure, acute myocardial infarction, pulmonary embolism

PROCEDURE DE DESESCALADE DES L'OBTENTION D'UNE DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

- Pour une PAC à pneumocoque : amoxicilline 1 g x 3-6/j I.V. ;
- Pour une PAC à légionelle : bithérapie associant FQAP + macrolide, ou macrolide + rifampicine, ou FQAP + rifampicine.
 - Il n'est pas recommandé de poursuivre la rifampicine au-delà de 5 jours.
- A 48-72 heures, en présence de 2 résultats négatifs d'antigénurie de légionelle, il est licite de maintenir la C3G seule, sauf si le tableau est très évocateur de légionellose.
- En l'absence de documentation microbiologique, il est préférable de poursuivre l'association initiale.

DUREE DES TRAITEMENTS

- La durée classique de traitement est de 7 à 14 jours (**10 jours en moyenne**).
- Pour la **télithromycine**, plusieurs études ont montré une efficacité clinique en **5 jours** de traitement (Recommandation de grade B).
- Pour les **nouvelles fluoroquinolones** (lévofloxacin et moxifloxacin), les durées de traitement ont été diminuées jusqu'à **7 jours**, tout en gardant une efficacité clinique et bactériologique (Recommandation de grade B).

ANTIBIOTHERAPIE D'UNE EXACERBATION DE BPCO

Agents infectieux incriminés au cours des exacerbations de BPCO

Agents bactériens				
<i>S. pneumoniae</i>	12 %	16 %	20 %	20 %
<i>H. influenza</i>	32 %	35 %	24 %	4,2 %
<i>M. catarrhalis</i>	12 %	14 %	6 %	3,8 %
Au moins une de ces bactéries	-	-	-	24,2 %
<i>S.aureus</i>	0	0	7 %	-
<i>E. coli</i>	0	12 %	3 %	-
<i>P. mirabilis</i>	3 %	7 %	4 %	-
<i>S. marcescens</i>	3 %	2 %	-	-
<i>E. cloacae</i>	6 %	-	6 %	-
<i>Pseudomonas spp</i>	26 %	25 %	24 %	-
<i>S. maltophilia</i>	6 %	-	-	-
Agents bactériens «atypiques»	ND	ND	ND	
<i>L. pneumophila</i>				16,7 %
<i>M. pneumoniae</i>				14,2 %
<i>C. burnetii</i>				0,4 %
Au moins une de ces bactéries				30,0 %

ANTIBIOTHERAPIE D'UNE EXACERBATION DE BPCO

Classification de la BPCO

STADE	CARACTÉRISTIQUES	EQUIVALENCE CLINIQUE ² évaluée en dehors de toute exacerbation
0 : Bronchite chronique non encore obstructive, mais à risque de le devenir	VEMS/CV \geq 70%	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
Définition de l'obstruction	VEMS/CV < 70%	
I : BPCO peu sévère	VEMS \geq 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) inconstants Absence de dyspnée
II : BPCO moyennement Sévère¹	30 % \leq VEMS < 80 % de la valeur prédite	Symptômes chroniques (toux, expectoration) fréquents Dyspnée d'effort
III : BPCO sévère	VEMS < 30 % de la valeur prédite. ou présence d'insuffisance respiratoire chronique (PaO ₂ < 60 mmHg ou 8 kPa) ou de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite.	Symptômes chroniques (toux, expectoration) quasi constants Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos

ANTIBIOTHERAPIE D'UNE EXACERBATION DE BPCO

STADE CLINIQUE DE GRAVITE DE LA BPCO évalué en dehors de toute exacerbation	INDICATION	CHOIX
Absence de dyspnée	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	Antibiotique <u>seulement si expectoration franchement purulente verdâtre</u>	amoxicilline 3 g/j céphalosporine de 2 ^e génération orale (céfuroxime-axétil) céphalosporine de 3 ^e génération orale (cefprozime-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 I.V., IM ou SC) fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine)

ANTIBIOTHERAPIE D'UNE EXACERBATION DE BPCO

DUREE DU TRAITEMENT

- Les durées d'antibiothérapie préconisées par les différentes sociétés savantes sont de **5 à 10 jours**.
- La tendance actuelle est à un **raccourcissement** de la durée du traitement antibiotique
 - en augmentant les posologies pour la **lévofloxacine** ou **l'amoxicilline-acide clavulanique** [63]) et
 - à **posologie inchangée** pour certains macrolides ou apparentés : **azithromycine**, **clarithromycine** et **télithromycine**.

CONCLUSION

- Raisononnement sur
 - Gravité
 - Le germe
 - Le profil de résistance
- Amoxicilline +++
- Attention : les fluoroquinolones !
- Réévaluation +