

Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte

Actualisation

Sommaire

- Introduction
- Épidémiologie
- Modalités de transmission et cibles
- Diagnostic de la légionellose
- Traitement antibiotique curatif
- Traitement antibiotique prophylactique
- Annexe 1
- Annexe 2
- Bibliographie

Messages clés

- La légionellose ou maladie des légionnaires, maladie à déclaration obligatoire, est principalement due à *Legionella pneumophila*.
- Le diagnostic biologique repose sur la recherche de l'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 (en cause dans plus de 90 % des cas) dans les urines. Seule la culture de *Legionella* à partir des prélèvements respiratoires (y compris expectorations) ou d'hémocultures permet par l'identification de la souche, à la fois le diagnostic et l'enquête épidémiologique. Sa réalisation est encouragée dans les formes ambulatoires et fortement recommandée en cas d'hospitalisation, que l'antigénurie soit positive ou même négative en cas de forte suspicion de légionellose. D'autres techniques de diagnostic (sérologiques, amplification génique -PCR, SBT-) peuvent être utilisées, notamment pour le diagnostic des cas à *L. pneumophila* d'autres sérotypes ou à *Legionella non pneumophila* (sauf SBT).
- Les bêta-lactamines sont inefficaces.
- 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).

Introduction

La légionellose est une maladie à **déclaration obligatoire** quand le diagnostic est établi.

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement antibiotique adéquat, qu'il soit probabiliste ou sur documentation microbiologique. La légionellose est exceptionnelle chez l'enfant.

En 2002, une mise au point de l'Afssaps a recommandé une stratégie de prise en charge des patients dans le cadre d'une légionellose. Tenant compte de l'actualisation des recommandations sur l'antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte^(a), considérant l'amélioration du diagnostic biologique de la légionellose de même que les données connues à ce jour sur l'activité des antibiotiques, **compte tenu du contexte d'émergence d'antibio-résistance** conduisant à une politique de restriction des quinolones, une révision de la stratégie de la prise en charge thérapeutique des légionelloses chez l'adulte telle qu'initialement établie dans la mise au point de 2002, s'impose en 2011.

Épidémiologie

En France, 1 206 cas de légionellose ont été notifiés en 2009, soit un taux d'incidence de 1,9/10⁵ habitants. Le principal agent de la légionellose est *Legionella pneumophila* et plus de 90 % des cas sont liés au séro groupe 1.

La létalité rapportée en France en 2009 est de 11 %.

La proportion de légionelloses parmi les pneumonies communautaires, telle qu'étayée par les données de la littérature, est faible (0,5 % à 7,2 %).

L'analyse des variations du nombre de cas identifiés au fil des années en France doit tenir compte de l'amélioration de la qualité du diagnostic biologique et de la déclaration des cas.

(a) Mise au Point Afssaps-SPLF-SPLF Juillet 2010 – Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte – Pneumonie aiguë communautaire – Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive – www.afssaps.fr

Modalités de transmission et cibles^(b)

Réservoir

Legionella est présente dans le milieu naturel (eaux, terre) et artificiel (réseaux d'eau chaude, tours aéro-réfrigérantes).

Prolifération

Legionella peut proliférer dans les sites hydriques lorsque les conditions de son développement sont réunies, particulièrement entre 25 et 42 °C :

- réseaux d'eau chaude collectifs (hôpitaux, hôtels, immeubles),
- tours aéro-réfrigérantes (circuits chauds industriels ou groupes frigorifiques utilisés en climatisation, en froid industriel ou commercial),
- systèmes de traitement d'air (batteries froides, techniques d'humidification de l'air),
- autres installations (bains à remous ou à jets, balnéothérapie ou thermalisme, humidificateurs, fontaines décoratives, équipements de thérapie respiratoire par aérosols...).

Contamination et transmission

Elle se fait par voie respiratoire, par inhalation d'aérosol d'eau contaminée ; une instillation directe au niveau des bronches est possible.

La contamination par ingestion d'eau n'est pas démontrée à ce jour.

La transmission interhumaine n'a jamais été documentée.

(b) Rapport du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France Section des Maladies Transmissibles 27 mai 2005 – Section des eaux 7 juin 2005 – Le risque lié aux légionelles : guide d'investigation et d'aide à la gestion 1^{er} juillet 2005.

Facteurs favorisants et populations à risques^(c)

Des facteurs favorisants sont identifiés pour 70 % des cas à partir de la déclaration obligatoire :

- âge avancé,
- tabagisme,
- diabète, maladie broncho-pulmonaire chronique, néoplasie, insuffisance rénale sévère,
- déficit immunitaire (traitements immuno-suppresseurs au long cours, anti-TNFalpha^(d), corticothérapie par voie générale).

Diagnostic de la légionellose

Éléments d'orientation

En présence d'une pneumonie correctement diagnostiquée cliniquement et radiologiquement, le diagnostic de légionellose peut s'appuyer sur un faisceau de signes :

- présence de signes extra-respiratoires (neurologiques, digestifs, cardiaques...);
- situations favorisantes : notion de voyage, notion d'exposition à l'eau en aérosol ;
- contexte épidémique : recherche d'autres cas, notion d'alerte locale ou régionale ;
- histoire de la maladie : échec d'un traitement initial par bêta-lactamines à visée anti-pneumococcique correctement prescrit.

Ces signes sont peu spécifiques et leur absence n'écarte pas le diagnostic.

(c) Epidemiol Infect. 2008 December; 136(12): 1684-1690. / Public Health. 2006 Jun;120(6):566-71. Epub 2006 May 16.

(d) Anti-TNF alpha: agents qui inhibent l'activité biologique du TNF-alpha (ex: infliximab, étanercept, adalimumab).

Éléments de confirmation biologique

Le diagnostic biologique repose sur la recherche de l'antigène de *Legionella pneumophila* de sérotype 1 (Lp1) (en cause dans plus de 90 % des cas) dans les urines. La recherche d'une antigénurie est la méthode de choix en première intention. Le test se positive dans les premières 24-48 heures après l'exposition. **La positivité de ce test peut persister en moyenne 2 mois après l'exposition et n'est pas modifiée par les traitements antibiotiques.** L'antigénurie ne permet pas de détecter les sérotypes autres que Lp1 (qui sont rares en pathologie humaine). Elle suffit pour effectuer la déclaration obligatoire.

Seule la culture de *Legionella* à partir des prélèvements respiratoires (y compris expectorations) ou d'hémocultures permet par l'identification de la souche, à la fois le diagnostic et l'enquête épidémiologique, ainsi que la comparaison des souches entre elles (cliniques et environnementales) par des méthodes génotypiques. Sa réalisation est encouragée pour les formes ambulatoires, et fortement recommandée en cas d'hospitalisation que l'antigénurie soit positive ou même négative en cas de forte suspicion de légionellose.

La demande de culture (nature de la bactérie recherchée) doit être spécifiée au laboratoire d'analyses en raison de la nécessité d'utiliser des milieux spécifiques.

En cas de forte suspicion de légionellose, si l'antigénurie est négative, la PCR *Legionella* sur prélèvement pulmonaire permet le diagnostic rapide des cas à *Legionella pneumophila* et non *pneumophila*.

La sérologie et l'amplification génique (PCR, SBT) peuvent être utilisées pour le diagnostic des légionelloses à *L. pneumophila* non sérotype 1 et à *Legionella non pneumophila* (sauf SBT).

Intérêt de la confirmation du diagnostic à l'échelon collectif

La confirmation du diagnostic permet de suivre l'évolution de l'incidence, de détecter les cas groupés et de mettre en place des mesures adaptées de contrôle et de prévention.

Traitement antibiotique curatif

Principes du traitement antibiotique

Le traitement antibiotique des pneumonies communautaires est le plus souvent probabiliste par rapport aux pathogènes supposés. *Legionella* est couverte par la stratégie thérapeutique antibiotique recommandée dans les pneumonies des patients à risque et/ou les formes graves de pneumonie. Le choix de l'antibiotique repose sur la connaissance de l'activité des antibiotiques, sur l'épidémiologie microbienne générale et locale et sur le terrain sous-jacent ; le traitement est généralement ambulatoire^(e).

En cas de légionellose confirmée, le traitement fait appel aux macrolides, parfois à d'autres familles d'antibiotiques comme les fluoroquinolones ou la rifampicine (uniquement en association pour cette dernière). **Si une bêtalactamine a été initialement prescrite, elle doit être arrêtée, car inefficace sur *Legionella pneumophila*.**

Le choix des antibiotiques pour le traitement des infections extra-respiratoires ne doit pas différer de celui de la pneumonie à *Legionella pneumophila*.

Rationnel du choix des antibiotiques et de leurs associations

Les légionelles sont des bactéries à développement intra-cellulaire.

• Macrolides

Les macrolides sont le traitement de référence historique de la légionellose.

Utilisés depuis l'épidémie de Philadelphie, leur efficacité clinique n'a pas été prise en défaut dans cette indication.

L'utilisation de l'**érythromycine** est basée sur l'expérience clinique. Cet antibiotique est disponible sous formes orale et intraveineuse, la voie injectable nécessitant de grands volumes de perfusion. Le profil de sécurité d'emploi de l'érythromycine est à prendre en considération, notamment l'intolérance digestive, les interactions médicamenteuses nombreuses, les troubles du rythme cardiaque et les contraintes liées à l'administration injectable ainsi que la veinotoxicité.

(e) Cf. Mise au Point Afssaps-SPLF-SPLF Juillet 2010 - Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte - Pneumonie aiguë communautaire - Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive - www.afssaps.fr

La **clarithromycine**, la **roxithromycine** et la **josamycine** sont plus efficaces *in vitro* vis-à-vis de *Legionella* que l'érythromycine. La roxithromycine et la josamycine ne disposent que de formes pharmaceutiques destinées à la voie orale. En plus d'une forme orale, la clarithromycine dispose d'une présentation pharmaceutique pour l'administration intraveineuse pour laquelle l'AMM de cet antibiotique en France ne comporte pas d'indication en lien avec la légionellose (données insuffisantes pour la clarithromycine injectable dans le traitement de la légionellose).

La **spiramycine** a une moindre activité *in vitro* sur *Legionella* que l'érythromycine, mais sans différence d'efficacité clinique observée lors de traitements de légionelloses. La spiramycine a moins d'interactions médicamenteuses que les autres macrolides (entre autre absence d'interférence avec la ciclosporine donnant une utilisation plus facile chez les transplantés). En plus d'une forme orale, la spiramycine dispose d'une présentation pharmaceutique pour l'administration intraveineuse dont le profil de sécurité d'emploi est à prendre en considération (notamment troubles du rythme cardiaque).

L'**azithromycine** est la molécule la plus active de la famille des macrolides sur les infections dues à *Legionella* (données *in vitro*, modèles animaux expérimentaux). Sa forme orale n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans l'indication thérapeutique « pneumonies » en raison de l'insuffisance du dossier d'AMM vis-à-vis des infections pneumococquiques. Cependant, il existe une documentation clinique témoignant de son efficacité dans la légionellose humaine.

La formulation intraveineuse de l'azithromycine n'a pas d'AMM en France.

- **Fluoroquinolones**

L'activité *in vitro* et sur modèles animaux expérimentaux des fluoroquinolones vis-à-vis de *Legionella* est supérieure à celle des macrolides. Leur efficacité a été démontrée au cours d'essais cliniques ayant inclus des formes sévères.

Les fluoroquinolones à visée respiratoire (**lévofloxacine**, **moxifloxacine**) ont une activité *in vitro* sur *Legionella* supérieure à celle de l'**ofloxacine** et de la **ciprofloxacine**. Parmi ces fluoroquinolones, la lévofloxacine et l'ofloxacine bénéficient de l'expérience clinique la plus large dans le traitement de légionelloses. Cette expérience clinique est très limitée avec la moxifloxacine.

Toutes ces fluoroquinolones disposent d'une AMM pour les voies intraveineuse et orale, mais leur utilisation doit être limitée pour les raisons suivantes :

- (i) La progression des résistances aux quinolones et l'impact écologique de cette famille doivent faire limiter leur usage aux seules formes graves de légionellose.
- (ii) Le profil de sécurité d'emploi de ces antibiotiques est à prendre en considération.

Concernant la moxifloxacine^(f), au vu notamment du risque d'effets indésirables hépatiques parfois graves et du potentiel d'allongement de l'intervalle QTc^(g), considérant les restrictions d'indications mentionnées au niveau de l'AMM (exclusion des formes graves pour la voie orale), la moxifloxacine est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

Du fait de ce profil de risques, ce d'autant que ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV (cf. infra), la moxifloxacine est exclue de la stratégie thérapeutique en cas de légionellose documentée.

- **Rifampicine**

La **rifampicine** n'est pas recommandée en monothérapie et n'est à utiliser qu'en association avec un macrolide ou une fluoroquinolone.

Son utilisation doit être prudente chez le greffé : la rifampicine diminue l'activité immunosuppressive de la ciclosporine et des corticoïdes, favorisant un rejet.

(f) EMA web site : Press release : European Medicines Agency recommends restricting the use of oral moxifloxacin-containing medicines (24.07.2008) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/08/WC500095423.pdf

Ou

Afssaps web site : Communiqués / Points presse – Izilox (moxifloxacine) : modification des conditions d'utilisation (29.07.2008) - <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Izilox-R-moxifloxacine-modification-des-conditions-d-utilisation>

(g) Un allongement de l'intervalle QTc doit être identifié à l'électrocardiogramme (ECG)

• Associations antibiotiques

La bithérapie est consacrée par l'usage pour le traitement des formes graves de légionellose (hospitalisées en service de soins intensifs ou de réanimation) et/ou des sujets immunodéprimés, mais sans preuve de supériorité par rapport à une monothérapie.

- (i) Associations comportant la rifampicine: une étude observationnelle d'effectif limité a montré une moindre efficacité lorsque la rifampicine était associée à la clarithromycine. Les associations comportant la rifampicine exposent au risque d'interactions médicamenteuses chez les patients greffés et les patients polymédicamentés, et n'apportent pas de bénéfice clinique; elles ne sont donc pas recommandées.
- (ii) Associations fluoroquinolones et macrolides: lévofloxacine, ofloxacine et ciprofloxacine doivent être utilisées avec précaution (ECG et kaliémie souhaitables avant administration) chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc, dont les macrolides; en raison de la prolongation significative de l'intervalle QTc observée avec la moxifloxacine, l'association moxifloxacine et macrolide par voie IV est contre-indiquée.

Stratégie thérapeutique (en cas de légionellose confirmée)

Le choix thérapeutique dépend de l'efficacité clinique démontrée par les différents antibiotiques, de la gravité de la légionellose et du terrain sous-jacent (troubles hépatiques, digestifs, interactions médicamenteuses), de la sécurité d'emploi de l'antibiotique.

Ainsi, les macrolides, dont l'efficacité est incontestée dans cette indication, sont recommandés en monothérapie pour le traitement des légionelloses d'intensité légère à modérée (formes ambulatoires, formes hospitalisées dans un service d'urgences ou de médecine), et en association pour les formes graves (hospitalisation en unité de soins intensifs ou en réanimation) et/ou chez les sujets immunodéprimés (cf. tableau 1).

Les fluoroquinolones sont réservées aux formes graves de légionellose et aux formes du sujet immunodéprimé, en monothérapie ou en association (cf. tableau 1). Ce ciblage d'utilisation est conforme à la politique générale de restriction de l'utilisation des fluoroquinolones du fait des risques individuels et collectifs liés à l'émergence d'antibio-résistance (*Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* résistants aux quinolones, et leur impact sur la diffusion des bêta-lactamases à spectre étendu CTX-M).

Les voies d'administration injectable (intra-veineuse) ou orale peuvent être utilisées, le choix dépendant de la gravité de la légionellose. L'existence de troubles digestifs même mineurs invite à recourir à la voie injectable.

Les doses doivent être adaptées au terrain sous-jacent (insuffisance hépatique, rénale...).

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).

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.

Cf. schémas d'administration des antibiotiques en annexe 1.

Cf. argumentaire explicatif sur les choix antibiotiques recommandés dans la prise en charge des légionelloses en annexe 2.

Traitement antibiotique prophylactique

Un traitement prophylactique ne pourrait se concevoir que chez les seuls patients à très haut risque (cas groupés de légionellose nosocomiale) en cas d'épidémie, après avis des structures existantes dans les établissements de santé : conférences médicales compte tenu de leurs missions de sécurité et de gestion des risques associés aux soins^(h), Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), Comité des Anti-Infectieux⁽ⁱ⁾.

(h) D'après la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (HPST)

(i) Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France – Section des Maladies Transmissibles - relatif à la place de l'antibioprophylaxie dans la prévention des légionelloses nosocomiales (séance du 18 mars 2005)

Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France – Section des Maladies Transmissibles - relatif à une éventuelle indication d'antibioprophylaxie de la légionellose dans le Pas-de-Calais (séance du 16 janvier 2004)

Annexe 1

Le choix thérapeutique dépend de la gravité de la légionellose, du terrain sous-jacent et de la sécurité d'emploi de l'antibiotique, tout en prenant en compte le bon usage des antibiotiques (risques individuel et collectif liés à l'antibio-résistance).

Le choix de la voie d'administration dépend de la gravité de la légionellose, l'existence de troubles digestifs même mineurs invitant à recourir à la voie injectable.

Les doses peuvent varier en fonction du terrain sous-jacent.

Légionelloses chez l'adulte : schémas d'administration des antibiotiques recommandés

Familles d'antibiotiques - Substances actives	Posologies (Posologies quotidiennes établies pour un adulte aux fonctions rénale et hépatique normales)	
MACROLIDES ⁽¹⁾	azithromycine	Voie orale : 500 mg x 1/jour
	clarithromycine	Voie orale (standard) : 500 mg x 2/jour
	roxithromycine	Voie orale : 150 mg x 2/jour
	josamycine	Voie orale : 1 g x 2/jour
	spiramycine	Voie injectable (IV) : 3 M UI x 3/jour Voie orale : 9 M UI /jour en 2 ou 3 prises
	érythromycine	Voie injectable (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES ^(1,3)	lévofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/jour
	ofloxacine	Voies injectable (IV) ou orale : 400 à 800 mg x 2 à 3/jour
	ciprofloxacine	Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE	rifampicine	Voies injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions/prises

IV : intra-veineux ; M UI : Millions d'Unités Internationales

(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 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 (400 mg x 1/jour IV ou per os), et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique privilégiée en cas de légionellose documentée.

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).

NB: Dans la mesure où l'information contenue dans les Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer, au moment de la prescription de l'antibiotique, notamment du respect des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard sur les interactions médicamenteuses.

Se référer aux recommandations et à l'information en vigueur relatives à la sécurité d'emploi de ces spécialités, disponibles sur les sites Internet de:

- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps): www.afssaps.fr > répertoire des spécialités pharmaceutiques
- l'Agence européenne des médicaments (EMA): www.ema.europa.eu

Annexe 2

Argumentaire explicatif sur les choix antibiotiques recommandés dans la prise en charge des légionelloses chez adulte

Le traitement optimal de la légionellose n'est pas connu faute d'études méthodologiquement bien conduites.

L'érythromycine, et plus généralement les macrolides, constituent le traitement historique de référence.

Un antibiotique pouvant être recommandé pour le traitement de la légionellose doit satisfaire à plusieurs prérequis :

- (i) être actif *in vitro* sur *Legionella*;
- (ii) avoir une bonne diffusion au niveau des différents tissus respiratoires ;
- (iii) avoir une bonne concentration et une bonne activité bactéricide intra-cellulaire ;
- (iv) avoir démontré une bonne efficacité sur modèle expérimental animal ;
- (v) avoir une activité clinique documentée, en particulier dans les formes graves.

I. Activité *in vitro*

Legionella est sensible aux macrolides, aux quinolones y compris les quinolones respiratoires, à la rifampicine et aux cyclines, toutes ces familles ayant de bonnes concentrations intra-cellulaires.

In vitro, sur six sérogroupe différents de *Legionella pneumophila*, les CMI^(j) obtenues pour la lévofloxacine sont inférieures à celles de l'érythromycine, antibiotique de référence [1]. D'après Gomez-Luz [2], les CMI₉₀ les plus basses sont obtenues avec la rifampicine (0,004 mg/L), les quinolones anti-pneumococciques (0,016 mg/L pour la moxifloxacine ou la lévofloxacine) alors que les macrolides et apparentés (érythromycine et azithromycine) ont des CMI₉₀ à 0,5 mg/L.

Effet post-antibiotique

Sur les souches de *L.pneumophila* sensibles à l'érythromycine, les quinolones et la rifampicine exercent un effet post-antibiotique supérieur à celui de l'érythromycine et de la clarithromycine ; l'azithromycine exerce un effet post-antibiotique voisin de celui des quinolones (lévofloxacine et moxifloxacine) [2, 3].

(j) CMI: Concentration Minimale Inhibitrice

Etude des associations

Les associations d'antibiotiques ont été étudiées *in vitro* sur 34 souches de *L. pneumophila* par Martin [4] : un effet additif notable (FIC index^(k) > 0.76 à 1) est décrit pour l'association quinolones - érythromycine. Un effet additif est également décrit avec l'association clarithromycine - ciprofloxacine.

Une synergie totale ou partielle est notée avec les associations lévofloxacine - clarithromycine ou -azithromycine.

L'effet synergique observé avec l'association lévofloxacine - clarithromycine ou lévofloxacine - azithromycine est supérieur à celui observé avec l'association lévofloxacine - érythromycine ($p = 0,0001$ et $p = 0,003$ respectivement).

L'association azithromycine - ciprofloxacine s'accompagne d'un effet synergique supérieur à celui des associations érythromycine - ciprofloxacine ($p = 0.003$) ou clarithromycine - ciprofloxacine ($p = 0.001$). L'association de la lévofloxacine à l'un des macrolides semble donner un effet supérieur à celui obtenu avec l'association ciprofloxacine - macrolides.

II. Diffusion respiratoire des antibiotiques

Les concentrations sériques et parenchymateuses pulmonaires obtenues pour les macrolides et les quinolones aux posologies recommandées sont largement supérieures aux CMI₉₀ des souches de *L. pneumophila* [5-8].

III. Concentrations et activité intra-cellulaires

Les concentrations intracellulaires (phagocytes, polynucléaires, macrophages alvéolaires et monocytes) des macrolides sont importantes, en particulier pour l'azithromycine [9].

(k) FIC index: fractionary inhibitory concentration index.

Synergie en bactériostase (technique de l'échiquier) : on recherche à 24 heures un abaissement de la CMI de chaque antibiotique dans l'association, par rapport à la CMI des antibiotiques (AB) seuls, les résultats étant exprimés en « FIC index » :

$$\text{FIC index} = \frac{\text{CMI de l'AB « X » dans XY en association}}{\text{CMI AB « X » utilisé seul}} + \frac{\text{CMI de l'AB « Y » dans XY en association}}{\text{CMI AB « Y » utilisé seul}}$$

FIC index < 0.5 = synergie

1 < FIC index < 2 = indifférence

0.5 < FIC index < 1 = addition

FIC index > 2 = antagonisme

L'analyse comparative de travaux publiés se heurte à l'absence de standardisation (milieux, taille de l'inoculum, type de cellule, souches utilisées), mais certaines conclusions sont possibles.

Pour les macrolides, l'érythromycine est l'antibiotique le moins actif, sans effet post-antibiotique, alors que l'azithromycine est la plus active.

Les quinolones et la rifampicine semblent être plus efficaces aux basses concentrations en comparaison à l'érythromycine.

La lévofloxacine et l'azithromycine exercent un effet post-antibiotique.

Sur modèle de monocytes infectés, la vitesse de bactéricidie de la lévofloxacine est supérieure à celle de l'érythromycine [1, 10].

Ainsi, sur modèles cellulaires, l'activité des quinolones et de la rifampicine semble supérieure à celle des macrolides, sauf pour l'azithromycine ; les quinolones et l'azithromycine exercent un effet post-antibiotique.

IV. Modèles animaux

Macrolides [11-16] et quinolones [17-34] ont été étudiés sur le modèle expérimental du cobaye (étude de survie, évaluation de la clairance bactérienne pulmonaire).

Les principaux résultats concluent à la supériorité de l'azithromycine sur l'érythromycine ou sur la clarithromycine, alors que la télithromycine est équivalente à l'érythromycine.

Les quinolones ont une activité supérieure à celle de l'érythromycine et de la clarithromycine en termes de survie et de clairance pulmonaire bactérienne.

L'azithromycine a une activité équivalente à celle de la lévofloxacine.

Sur modèles animaux, l'addition de la rifampicine à l'érythromycine ou à la ciprofloxacine ne semble pas modifier l'activité de l'antibiotique seul [47].

Au total, pour les familles macrolides, azalides, kétolides : l'érythromycine est l'antibiotique le moins actif parmi les macrolides ; l'activité de l'azithromycine est supérieure à celle des autres macrolides et est semblable à celle des quinolones. L'activité des quinolones est supérieure à celle des macrolides.

V. Documentation clinique

Les données cliniques disponibles sont historiques ou proviennent de séries limitées de patients, parfois de sous-groupes de patients inclus dans des essais pour le dossier d'AMM (type pneumonie communautaire) et dont l'analyse a été rétrospective. Dans ce dernier cas, il existe un biais de recrutement évident, très peu de patients graves étant habituellement recrutés dans ces études.

1) Macrolides

Erythromycine

L'analyse de l'épidémie de Philadelphie en 1976, a révélé une moindre mortalité chez les patients traités par érythromycine versus bêta-lactamines et l'érythromycine est considérée depuis comme le traitement approprié [25], ce qui a été conforté par d'autres travaux [26, 27].

Spiramycine

La démonstration de l'efficacité de la spiramycine (1 g x 3/jour) chez 10 patients (dont 7 immunodéprimés) ayant une légionellose grave et hospitalisés en réanimation, a été apportée par Mayaud [28]. Sept des 10 patients ont survécu, 3 (dont 2 immunodéprimés) sont décédés.

Clarithromycine

La clarithromycine a été évaluée chez 46 patients [29]. Les taux de succès clinique et radiologique rapportés sont de 100 % et 98 % respectivement, mais ces résultats sont à examiner avec précaution en raison de biais méthodologiques (44/46 patients ont reçu d'autres antibiotiques actifs sur *L. pneumophila* pendant plusieurs jours).

Azithromycine

Une première série totalisant 35 cas issus d'études comparatives et non comparatives, objective une réponse clinique satisfaisante chez 81 % des patients à 10-14 jours et 84 % des patients à 4-6 semaines [30].

Dans une étude ouverte, prospective, multicentrique, 25 patients hospitalisés pour légionellose documentée (antigénurie positive) ont été traités par azithromycine en monothérapie par voie intraveineuse (500 mg x 1/jour) pendant 2-7 jours avec relais oral (1 500 mg en 3 à 5 jours). Le taux de guérison chez les patients évaluables est de 95 % (20/21 patients) à J10-J14 post-traitement, et de 96 % (22/23 patients) 4-6 semaines après traitement [31].

2) Quinolones

Assez rapidement après leur commercialisation, les quinolones ont été utilisées dans cette indication.

Péfloxacine

La péfloxacine a fait l'objet d'une étude rétrospective chez les patients ayant une légionellose grave. Seule ou en association, la péfloxacine s'est révélée supérieure en comparaison aux traitements ne comportant pas de péfloxacine [32].

Ofloxacine, ciprofloxacine

Plusieurs études rétrospectives, limitées, non comparatives, ou des cas uniques ont rapporté des succès cliniques obtenus avec l'ofloxacine [33-36], la ciprofloxacine [37-40].

Lévofloxacine

Dans la série de Williams, 41/53 patients traités par lévofloxacine, dont 9 graves, ont été guéris [41].

L'analyse rétrospective de 75 patients issus de 6 études avec une légionellose confirmée et traités par lévofloxacine (500 mg x 1/jour ou 750 mg x 1/jour) par Yu montre une évolution favorable pour 92,9 % des cas, 2-14 jours après l'arrêt du traitement [42].

Une étude observationnelle prospective, non randomisée, conduite lors d'une importante épidémie de légionellose à Murcia (Espagne) en 2001, a comparé chez 292 patients la lévofloxacine aux macrolides [43, 44]. Pour les patients ayant une pneumonie grave, la lévofloxacine s'est révélée supérieure aux macrolides (clarithromycine), avec une fréquence moindre de complications (3.4 % versus 27.2 %, $p = 0.02$) et une durée de séjour moindre (5.5 versus 11.3 jours, $p = 0.04$).

Moxifloxacine

Une seule publication rapporte 13 patients traités par moxifloxacine, dont une partie seulement diagnostiquée par antigénurie, provenant de différentes études. Le taux de succès est de 92.3 %, mais le nombre de patients graves est limité [45].

Au vu notamment du risque d'effets indésirables hépatiques parfois sévères et du potentiel d'allongement de l'intervalle QTc, considérant les restrictions d'indications mentionnées au niveau de l'AMM (exclusion des formes sévères pour la voie orale), la moxifloxacine est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

Du fait de ce profil de risques, ce d'autant que ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, la moxifloxacine est exclue de la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de légionellose documentée.

3) Rifampicine

Une étude observationnelle rétrospective colligeant 32 patients issus de l'épidémie de Murcia n'a pas montré de bénéfice de l'addition de la rifampicine à la clarithromycine comparé à la clarithromycine en monothérapie. Une augmentation de la durée d'hospitalisation et des effets secondaires hépatiques a été notée chez les patients qui ont reçu de la rifampicine (46).

Une étude similaire sur 90 patients issus de la même épidémie montre que l'addition de la rifampicine à la lévofloxacine augmente de façon significative le délai d'obtention de l'apyrexie, le taux de complications et la durée d'hospitalisation sans bénéfice additionnel (44).

Une étude observationnelle d'effectif limité a montré une moindre efficacité lorsque la rifampicine était associée à la clarithromycine(48).

Les associations comportant la rifampicine exposent au risque d'interactions médicamenteuses chez les patients greffés et les patients polymédicamentés et n'apportent pas de bénéfice clinique ; elles ne sont donc pas à privilégier.

4) Associations antibiotiques

La bithérapie est consacrée par l'usage pour le traitement des formes graves de légionellose (hospitalisées en service de soins intensifs ou de réanimation) et/ou des sujets immunodéprimés, mais sans preuve de supériorité par rapport à une monothérapie.

(i) Associations comportant la rifampicine : une étude observationnelle d'effectif limité a montré une moindre efficacité lorsque la rifampicine était associée à la clarithromycine. Les associations comportant la rifampicine exposent au risque d'interactions médicamenteuses chez les patients greffés et les patients polymédicamentés, et n'apportent pas de bénéfice clinique ; elles ne sont donc pas à privilégier.

(ii) Associations fluoroquinolones et macrolides : lévofloxacine, ofloxacine et ciprofloxacine doivent être utilisées avec précaution (ECG et kaliémie souhaitables avant administration) chez les patients recevant d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc, dont les macrolides ; en raison de la prolongation significative de l'intervalle QTc observée avec la moxifloxacine, l'association moxifloxacine et macrolide par voie IV est contre-indiquée.

Au total

Les travaux réalisés *in vitro*, sur modèles d'infections intra-cellulaires et sur modèles animaux confirment l'efficacité des macrolides, démontrent une supériorité des quinolones sur l'érythromycine, et sous-tendent l'utilisation des quinolones en clinique humaine. La lévofloxacine est la seule quinolone respiratoire pour laquelle il existe une documentation d'efficacité jugée satisfaisante en clinique humaine.

Cependant, le contexte d'émergence d'antibio-résistance (*Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* résistants aux quinolones, et leur impact sur la diffusion des bêta-lactamases à spectre étendu CTX-M), conduit à une politique de restriction des quinolones.

L'Afssaps a actualisé cette Mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par C Chidiac, infectiologue (Lyon) et composé de : JD Cavallo microbiologiste (Paris), D Ché Institut de Veille Sanitaire (Saint-Maurice), R Cohen pédiatre (Créteil), M Garré infectiologue (Brest), S Jarraud Centre National de Référence des légionelles (Bron), S Kouzan pneumologue (Chambéry), C Perronne infectiologue (Garches), P Petitpretz pneumologue (Le Chesnay).

Coordination technique et support Afssaps : N Charlier-Bret, N Dumarcet, S Hueber, I Pellanne, I Robine.

Ce document a été discuté au Groupe de Travail des Médicaments Anti-Infectieux du 7 février 2011 et du 14 mars 2011 présidé par R Cohen.

La Mise au point actualisée a été validée par le Comité de validation des Recommandations du 3 juin 2011 présidé par P Ambrosi.

Cette Mise au Point est disponible sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr

Bibliographie

- [1] Baltch A.L. *et al.* Antibacterial effect of levofloxacin, erythromycin and rifampicin a human monocyte system against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agent Chemother* 1998;42: 3153-3156
- [2] Gómez-Lus R, F. Adrián, R. del Campo, P. Gómez-Lus, S. Sánchez, C. García and M. C. Rubio. Comparative *in vitro* bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of *Legionella* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:49-54
- [3] Dubois J, St-Pierre C. Comparative *in vitro* activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother* 2000;45 Suppl 1:41-6.
- [4] Martin SJ, Pendland SL, Chen C, Schreckenberger P, Danziger LH. *In vitro* synergy testing of macrolide-quinolone combinations against 41 clinical isolates of *Legionella*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1419-21
- [5] Bergogne-Bérézin E. In: Bryskier: *Macrolides*, Arnette Blackwell, 1993
- [6] Ball P and Mandell P. Treatment of community-acquired respiratory tract infections. In: Hooper DC, *Quinolone Antimicrobial Agents*, 3rd edition, ASM Press, Washington DC 2003, pp 227-243
- [7] Breilh D, Jougou J, Djabarouti S, Gordien JB, Xuereb F, Velly JF, Arvis P, Landreau V, Saux MC. Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state. *J Chemother* 2003;15(6):558-62
- [8] Von Baum H, Bottcher S, Abel R, Gerner HJ, Sonntag HG. Tissue and serum concentrations of levofloxacin in orthopaedic patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:335-40
- [9] Labro MT. Intraphagocytic penetration of macrolide antibiotics. In: Bryskier: *Macrolides*, Arnette Blackwell, Paris 1993, pp 379-388
- [10] Stout JE, Arnold B, Yu VL. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:37-43.
- [11] Nowicki M, Paucod JC, Bornstein N, Meugnier H, Isoard P, Fleurette J. Comparative efficacy of five antibiotics on experimental airborne legionellosis in guinea-pigs. *J Antimicrob Chemother* 1988;22(4):513-9
- [12] Fitzgeorge RB, Featherstone AS, Baskerville A. Efficacy of azithromycin in the treatment of guinea pigs infected with *Legionella pneumophila* by aerosol. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25 (Suppl A):101-8.
- [13] Dournon E, Rajagopalan P. Comparison of spiramycin and erythromycin in the treatment of experimental guinea pig legionellosis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 Suppl B:69-72

- [14] Fitzgeorge RB, Lever S, Baskerville A. A comparison of the efficacy of azithromycin and clarithromycin in oral therapy of experimental airborne Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl E):171-6.
- [15] Edelstein PH, Higa F, Edelstein MA. *In vitro* activity of ABT-773 against *Legionella pneumophila*, its pharmacokinetics in guinea pigs, and its use to treat guinea pigs with *L. pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2685-90
- [16] Edelstein PH, Edelstein MA. *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:90-5
- [17] Saito A, Koga H, Shigeno H, Watanabe K, Mori K, Kohno S, Shigeno Y, Suzuyama Y, Yamaguchi K, Hirota M, et al. The antimicrobial activity of ciprofloxacin against *Legionella* species and the treatment of experimental *Legionella pneumonia* in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(2):251-60.
- [18] Edelstein PH, Edelstein MA. *In vitro* activity of Ro 23-9424 against clinical isolates of *Legionella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2559-61.
- [19] Dournon E, Rajagopalan P, Vilde JL, Pocidalo JJ. Efficacy of pefloxacin in comparison with erythromycin in the treatment of experimental guinea pig legionellosis. *J Antimicrob Chemother*. 1986;17 Suppl B:41-8.
- [20] Edelstein PH, Edelstein MA, Weidenfeld J, Dorr MB. *In vitro* activity of sparfloxacin (CI-978; AT-4140) for clinical *Legionella* isolates, pharmacokinetics in guinea pigs, and use to treat guinea pigs with *L. pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2122-7.
- [21] Edelstein PH, Edelstein MA, Ren J, Polzer R, Gladue RP. Activity of trovafloxacin (CP-99,219) against *Legionella* isolates: *in vitro* activity, intracellular accumulation and killing in macrophages, and pharmacokinetics and treatment of guinea pigs with *L. pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:314-19
- [22] Edelstein PH, Shinzato T, Doyle E, Edelstein MA. *In vitro* activity of gemifloxacin (SB-265805, LB20304a) against *Legionella pneumophila* and its pharmacokinetics in guinea pigs with *L. pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2204-9. 30
- [23] Edelstein PH et al. BMS 284756 T 3811ME a new fluoroquinolone: *in vitro* activity against *Legionella*, efficacy in a guinea pig model of *L. pneumophila pneumonia* and pharmacokinetics in guinea pigs. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:667-675
- [24] Saito A, Sawatari K, Fukuda Y, Nagasawa M, Koga H, Tomonaga A, Nakazato H, Fujita K, Shigano Y, Suzuyama Y, Yamaguchi K, Izumikawa K, Hara K. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to ofloxacin *in vitro* and in experimental *legionella pneumonia* in guinea pigs. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28:15-20
- [25] Fraser DW, Tsai T, Orenstein W et al. Legionnaires disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97
- [26] Brown A, Yu V, Elder EM. Nosocomial outbreak of Legionnaire's disease at the Pittsburgh Veterans Administration Medical Center. *Trans Assoc Am Physicians* 1980;93 :52-59

- [27] Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaire's disease: report of sixty five nosocomially acquired cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:188-205
- [28] Mayaud C, Dournon E, Montagne V, Denis M, Rossert J, Akoun G. Efficacy of intravenous spiramycin in the treatment of severe Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 Suppl B:179-82
- [29] Hamedani P, Ali J, Hafeez S, Bachand R Jr, Dawood G, Quereshi S, Raza R, Yab Z. The safety and efficacy of clarithromycin in patients with *Legionella pneumonia*. *Chest* 1991;100:1503-6
- [30] Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, Suh B, Anzuetto A, Greenberg RN, Niederman M, Paladino JA, Ramirez JA, Inverso J, Knirsch CA. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796-802
- [31] Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, Kolokathis A, Marrie TJ, Nicolle L, Schwartz DB. Azithromycin in the treatment of *Legionella pneumonia* requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003;37:1475-80
- [32] Dournon E, Mayaud C, Wolff M, Schlemmer B, Samuel D, Sollet JP, Levasseur-Rajagopalan P. Comparison of the activity of three antibiotic regimens in severe Legionnaires' disease. *Journal Antimicrob Chemother* 1990;26 Suppl B:129-39
- [33] Meyer RD. Role of the quinolones in the treatment of legionellosis. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:623-5
- [34] Gentry LO, Lipsky B, Farber MO, Tucker B, Rodriguez-Gomez G. Oral ofloxacin therapy for lower respiratory tract infection. *South Med J* 1992;85:14-8
- [35] Peugeot RL, Lipsky BA, Hooton TM, Pecoraro RE. Treatment of lower respiratory infections in outpatients with ofloxacin compared with erythromycin. *Drugs Exp Clin Res* 1991;17(5):253-7
- [36] Leroy O, Beuscart C, Chidiac C, Sivery B, Senneville E, Vincent du Laurier M, Mouton Y. Treatment of pneumonia caused by *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydiae* and *Rickettsia* using ofloxacin. *Pathol Biol* 1989;37:1137-40
- [37] Unertl KE, Lenhart FP, Forst H, Vogler G, Wilm V, Ehret W, Ruckdeschel G. Ciprofloxacin in the treatment of legionellosis in critically ill patients including those cases unresponsive to erythromycin. *Am J Med* 1989 30;87(5A):128S-131S.
- [38] Singh N, Muder RR, Yu VL, Gayowski T. *Legionella* infection in liver transplant recipients: implications for management. *Transplantation* 1993;56:1549-51
- [39] Zabel L. Ciprofloxacin in the treatment of Legionnaires' disease. *Pneumologie* 1990; 44 : 826-8
- [40] Hooper TL, Gould FK, Swinburn CR, Featherstone G, Odom NJ, Corris PA, Freeman R, McGregor CG. Ciprofloxacin: a preferred treatment for *Legionella* infections in patients receiving cyclosporin A. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:952-3

- [41] Williams. Levofloxacin is an effective therapy in the management of community acquired pneumonia (CAP) due to *Legionella*. 7th International Symposium on New Quinolones. J Antimicrob Chemother 2001;47:45 P 113 7
- [42] Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, Tennenberg AM. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. Chest. 2004;125:2135-9
- [43] Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, Garcia J, Gonzalez-Diego P, Jimenez-Bunuales T, Rodriguez M, Lopez R, Pacheco F, Ruiz J, Segovia M, Balandron B, Pelaz C. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. Emerg Infect Dis. 2003;9:915-21.
- [44] Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sanchez-Nieto JM, Segovia Hernandez M, Serrano Martinez JA, Huerta FH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaire disease: levofloxacin versus macrolides. Clin Infect Dis 2005 15;40:800-6.
- [45] Garau J, Fritsch A, Arvis P, Read RC. Clinical efficacy of moxifloxacin versus comparator therapies for community-acquired pneumonia caused by *Legionella* spp. J Chemother 2010;22:264-6
- [46] Santiago Grau, Javier Mateu-de Antonio, Esther Ribes, Margarita Salvadó, Jose María Garcés and Javier Garau. Impact of rifampicin addition to clarithromycin in *Legionella pneumophila* pneumonia. International Journal of Antimicrobial Agents 2006. Volume 28; Issue 3: 249-252.
- [47] Edelstein PH, Calarco K, Yasui VK. Antimicrobial therapy of experimentally induced Legionnaires' disease in guinea pigs. Am Rev Respir Dis. 1984;130:849-56.
- [48] Grau S, Antonio JM, Ribes E, et al: Impact of rifampicin addition to clarithromycin in *Legionella pneumophila* pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2006;28:249-252.