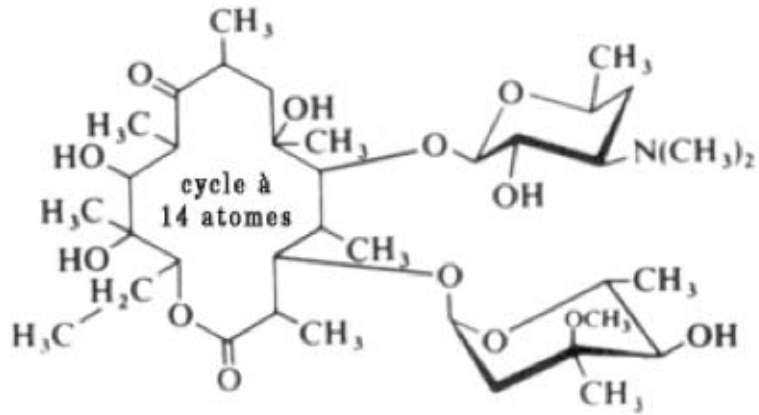


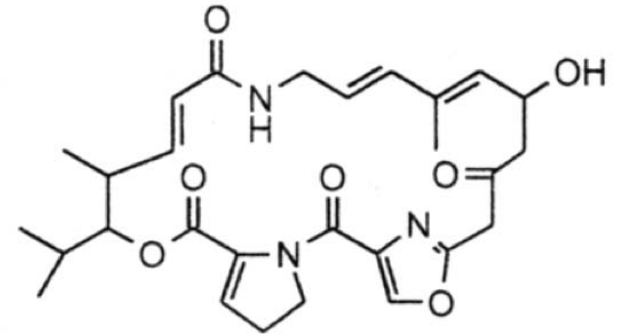
Macrolides  
ketolides  
lincosamides  
streptogramins

JP Bru

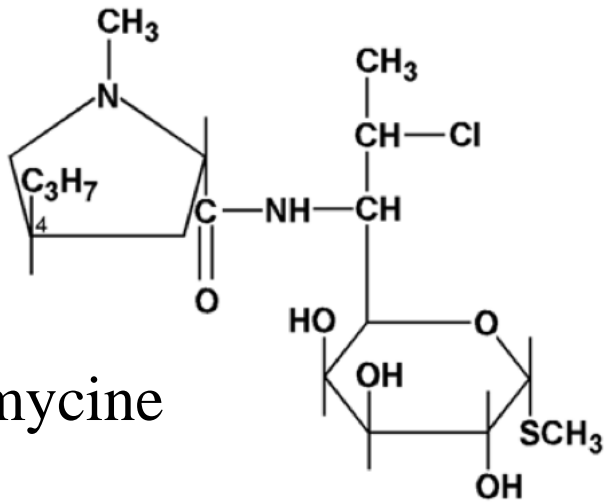
Infectiologie Ch Annecy



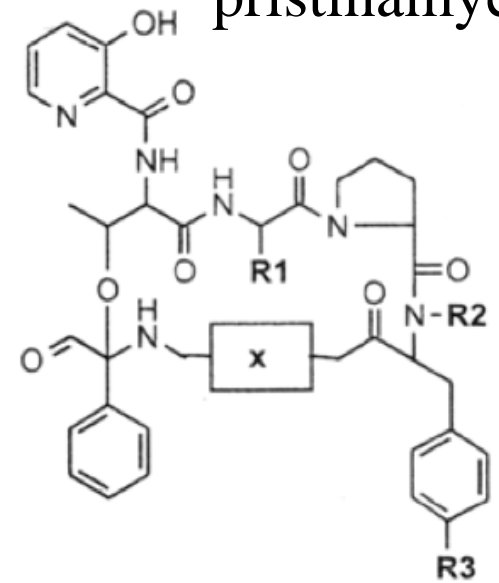
Erythromycine A



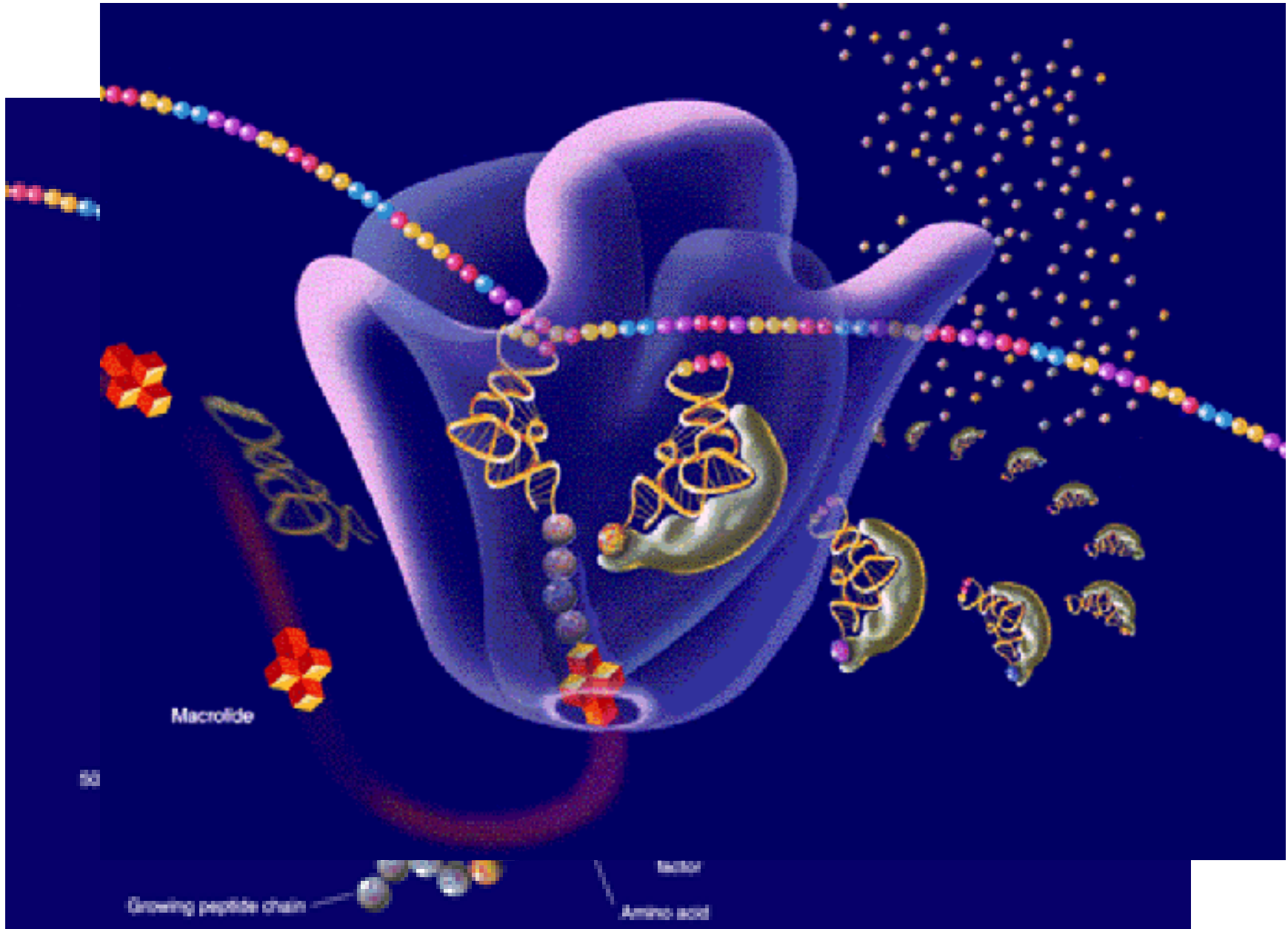
pristinamycine



clindamycine



# mode d'action des macrolides



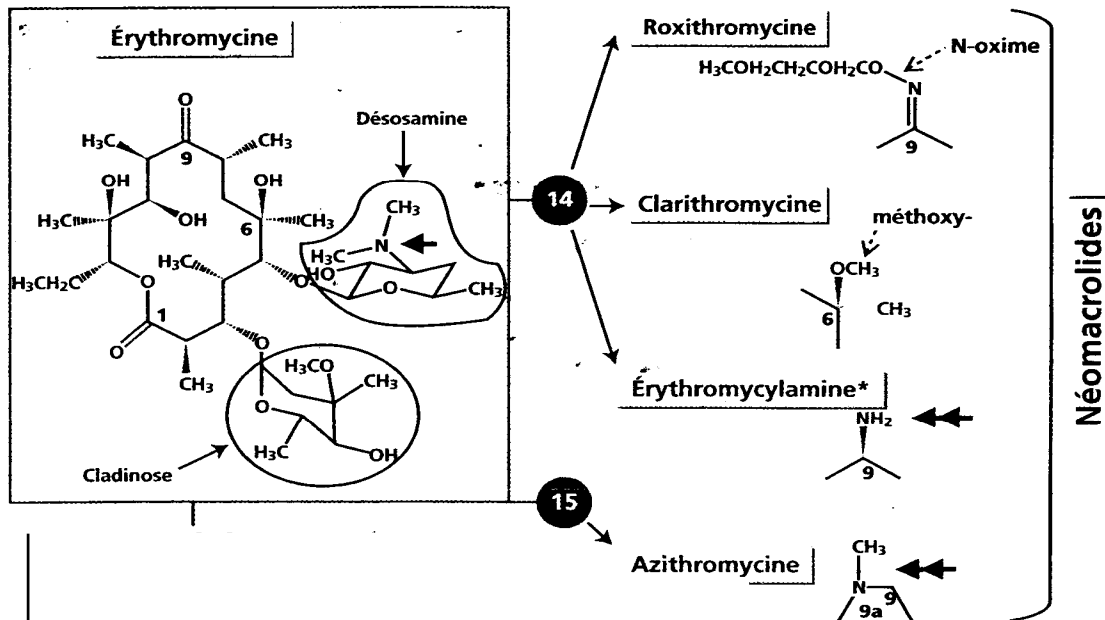
# MLSK

macrolides			kétolides	lincosamides	streptogramines
C14	C15	C16	Télithro	Linco Clinda	Pristina Quinu / dalfo
Erythro Roxithro Clarithro	azithro	Josa Spira			

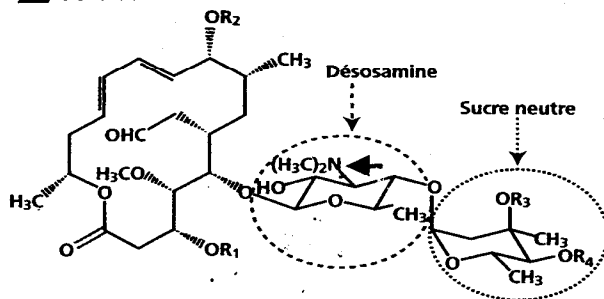
# MLSK

macrolides			kétolides	lincosamides	streptogramines
C14	C15	C16	Télithro	Linco Clinda	Pristina Quinu / dalfo
Erythro Roxithro Clarithro	azithro	Josa Spira			

➤ 14/15 atomes



➤ 16 atomes



**Josamycine**

R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>/R<sub>2</sub> = H/R<sub>3</sub> = H/R<sub>4</sub> = COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**Miocamycine**

R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub>/R<sub>3</sub> = COCH<sub>3</sub>/  
R<sub>4</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Spiramycine**

R<sub>1</sub> = H/R<sub>2</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCHOHCH<sub>3</sub>/  
R<sub>3</sub> = H/R<sub>4</sub> = H

# Macrolides - pharmacologie

**Biodisponibilité:** – Variable , meilleure pour les nouvelles molécules

## **Métabolisme hépatique**

Métabolites inactifs(sauf clarithromycine)

## **Pénétration tissulaire**

Ctions tissulaires élevées

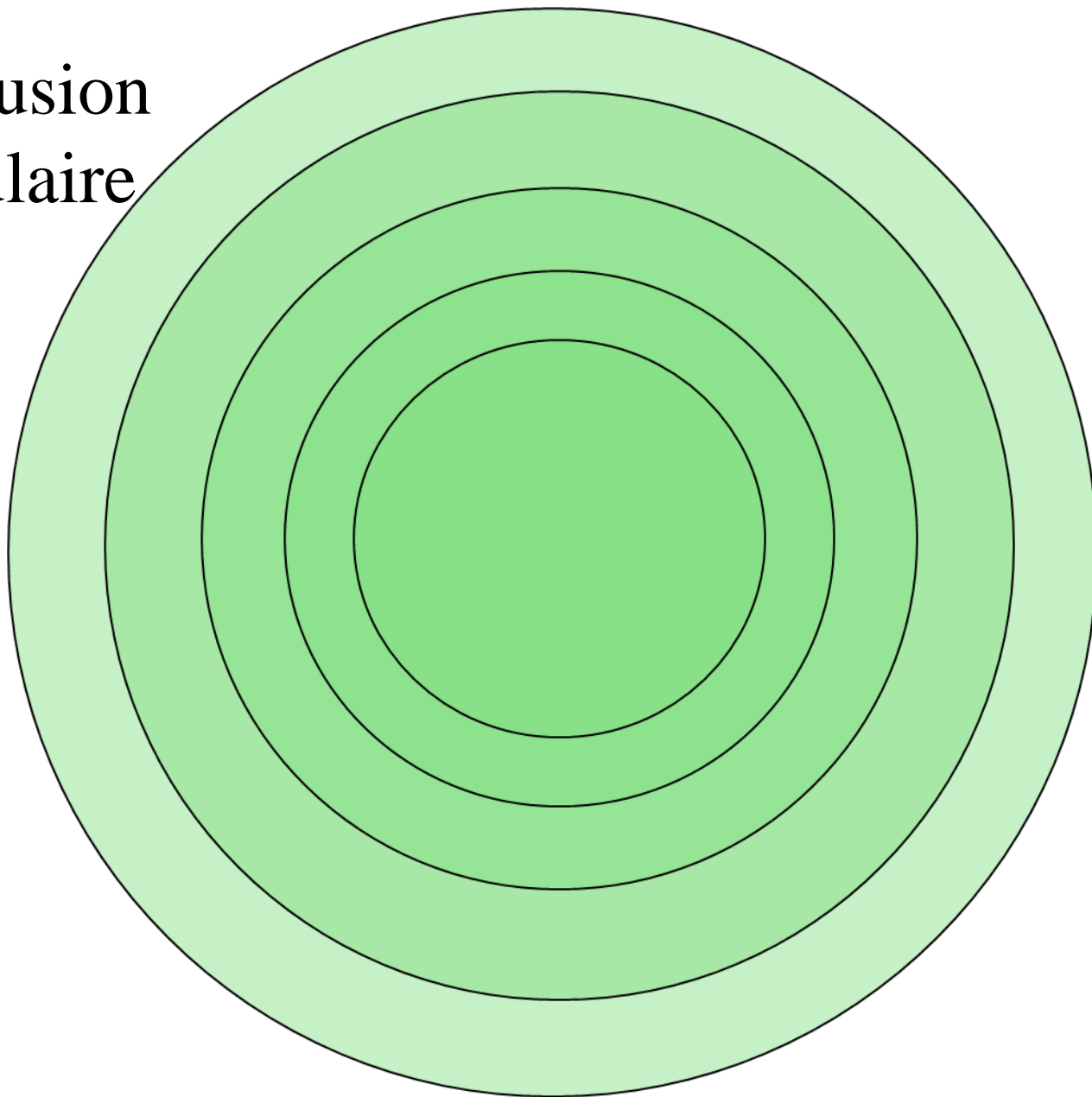
> aux ctions sanguines (azithro ++)

**Ctions intracellulaires élevées**

## **Interactions médicamenteuses**

Beaucoup moins importantes avec les néomacrolides , les kétolides , les molécules à 16 atomes

Diffusion  
tissulaire



**macrolides**

**bétalactamines**

oeil

Prostate

LCR

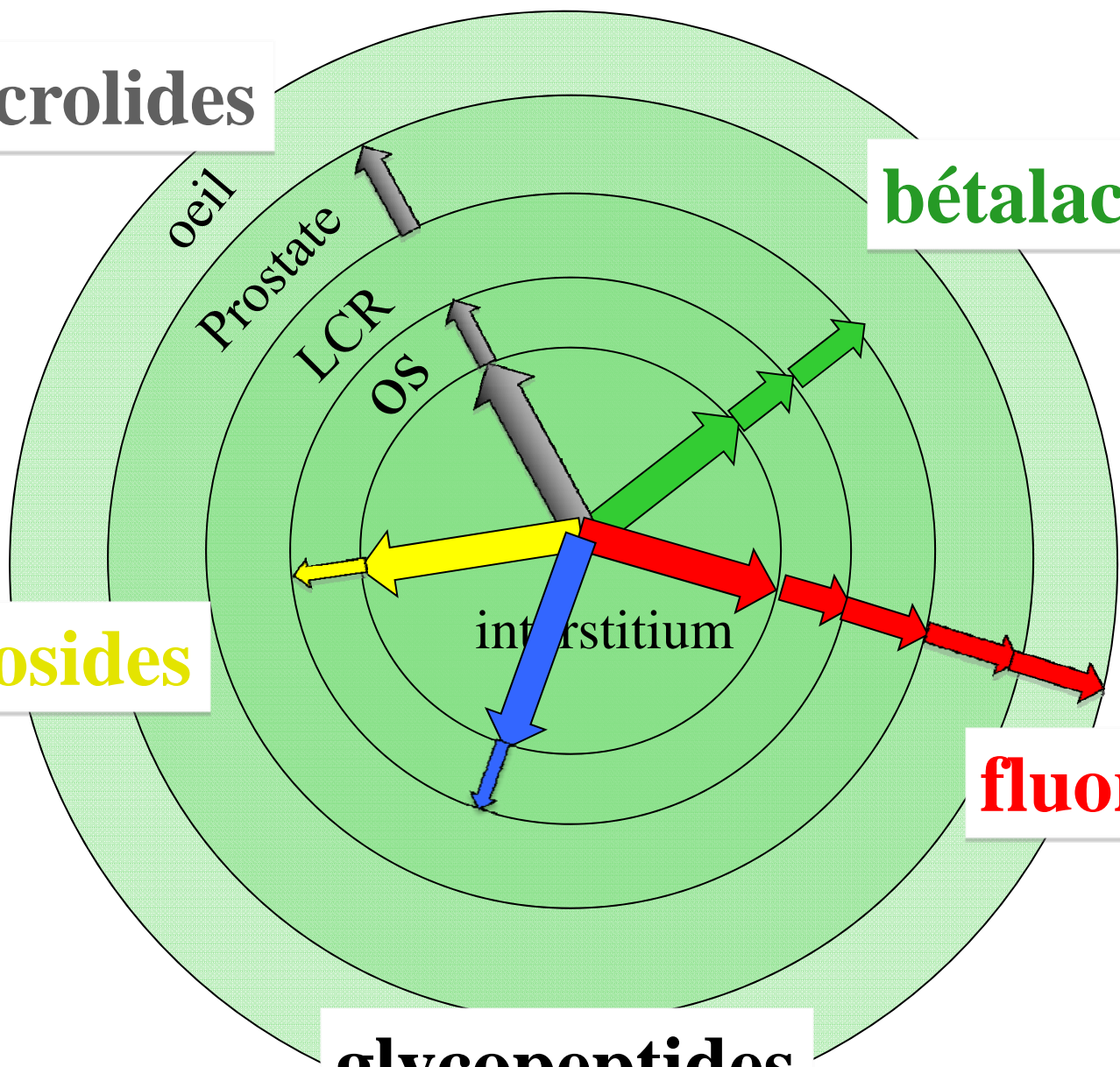
OS

interstitium

**aminosides**

**fluoroquinolon**

**glycopeptides**



ATB	Dose orale	Cmax (mg/l)	Tmax (h)	1/2vie (h)	AUC (mg/l.h)	% liaison protéique
Erythrobase	500	2	3,7	2	7,7	74
Roxithro	150	6,8	1,9	8,4	72,6	95
Clarithro	400	2,1	1,7	4,7	17	70
Azithro	500	0,4	2,0	14	4,5	50
Dirithro	500	0,32	4,2	28	1,4	15-30
Spira	6 MU	3,3	1,0	8	8,5	12
Josamycine	500	1,2	1,0	2	7,9	10

# Macrolides - pharmacologie

Effets secondaires

Troubles digestifs

Allongement de l' espace QT

( erythromycine , clarithromycine)

Association terfénaire , astémizole ,  
cisapride + macrolide : effet synergique des  
2 médicaments sur l' espace QT  
Risque de torsade de pointe

# macrolides spectre & activité antimicrobienne: quels avantages

**Mieux que**

**Aussi bien que**

**Moins bien que**



# macrolides spectre & activité antimicrobienne: quels avantages

## Mieux que

Bartonella  
Bordetella  
Campylobacter  
Helicobacter  
Legionella  
Mycobactéries  
atypiques  
avium complex  
foruitum  
chelonae  
Mycoplasma  
pneumoniae

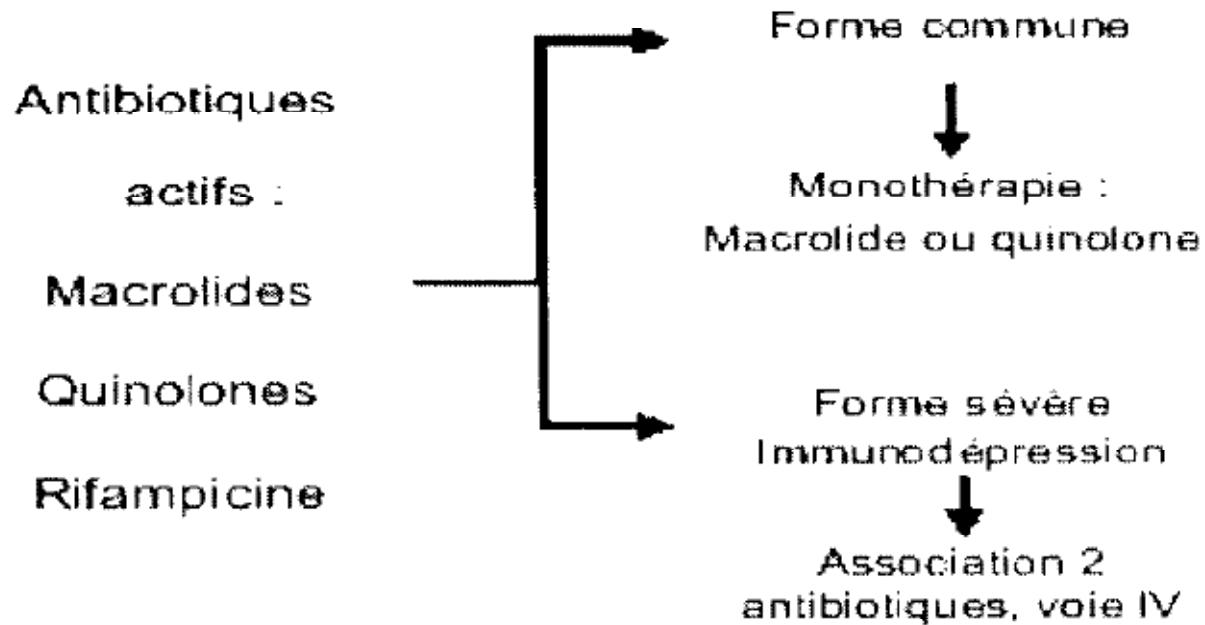
## Aussi bien que

Moraxella  
Salmonella  
Chlamydia  
trachomatis  
toxoplasma

## Moins bien que

Pneumocoque  
Strepto ACG  
H. Influenzae  
Borrelia  
Staphylocoque  
Nessleria  
Rhodococcus equi

# legionellose



**Fig. 1.**  
Antibiothérapie des légionelloses : Recommandations de l'AFSSAPS.

# Légionellose

## traitement

texte de référence DGS 2005

- Les bêtalactamines sont totalement inactives ;
- l'érythromycine n'est plus l'antibiotique de choix ;
- la télithromycine ne fait pas mieux que l'érythromycine ;
- l'azithromycine s'avère particulièrement active dans cette indication mais n'a pas l'AMM en France ;
- les quinolones sont supérieures à l'érythromycine et aux macrolides en général (sauf l'azithromycine).

Rev Mal Respi 2005

# macrolides spectre & activité antimicrobienne: quels avantages

## Mieux que

Bartonella  
Bordetella  
Campylobacter  
Helicobacter  
Legionella  
Mycobactéries  
atypiques  
    avium complex  
    foruitum  
    chelonae  
Mycoplasma  
    pneumoniae

## Aussi bien que

Moraxella  
Salmonella  
Chlamydia  
    trachomatis  
toxoplasma

## Moins bien que

Pneumocoque  
Strepto ACG  
H. Influenzae  
Borrelia  
Staphylocoque  
Nessleria  
Rhodococcus equi

**Table 2.** Responses to treatment with azithromycin or ceftriaxone among patients who had typhoid fever and for whom blood cultures were positive.

Finding	Azithromycin recipients (n = 34)	Ceftriaxone recipients (n = 30)
Clinical cure by day 7, no. (%)	31 (91)	29 (97)
Duration of fever after starting therapy, mean d $\pm$ SD	4.1 $\pm$ 1.1	3.9 $\pm$ 1.0
Microbiological cure, no. (%)	33 (97)	29 (97)
Blood culture that yielded <i>Salmonella</i> on		
Day 4	1 <sup>a</sup>	0
Day 10	1 <sup>a</sup>	1
Stool culture that yielded <i>Salmonella</i> on day 10	0	0
Relapse	0	4
Laboratory test result on day 10, mean $\pm$ SD (normal ranges)		
Hemoglobin level, g/dL (11–18)	9.9 $\pm$ 1.4	10.4 $\pm$ 1.0
WBC count, cells/mm <sup>3</sup> (4.5–10.5 $\times$ 10 <sup>3</sup> )	6.3 $\pm$ 1.6	7.4 $\pm$ 2.2
Platelet count, cells/mm <sup>3</sup> (150,000–350,000)	434,000 $\pm$ 122,000	431,000 $\pm$ 164,000
Total bilirubin level, mg/dL (0.2–1.0)	0.3 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.2
AST level, U/L (0–33)	50 $\pm$ 30	62 $\pm$ 34
Blood urea nitrogen level, mg/dL (7–18)	8.9 $\pm$ 3.5	9.5 $\pm$ 2.4
Serum creatinine level, mg/dL (0.7–1.5)	0.7 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.2

NOTE. Data are no. of patients, unless otherwise indicated. AST, aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> Same patient.

**Table 2. Response to treatment with azithromycin or ceftriaxone among patients with cultures positive for *Salmonella enterica* serovar Typhi at study enrollment.**

Characteristic	Azithromycin (n = 32)	Ceftriaxone (n = 36)
Clinical cure by day 7, n/N (%)	30/32 (94)	35/36 (97)
Clinical cure by day 30, n/N (%)	25/25 (100)	26/32 (81)
Duration of fever, mean days ± SD	4.5 ± 1.9	3.6 ± 1.6
Microbiological cure by day 8, n/N (%)	32/32 (100)	35/36 (97)
Positive blood culture result on day 3	12 (38) <sup>a</sup>	0
Positive blood culture result on day 8	0	1 (3)
Positive stool culture result on day 8	0	0
Positive stool culture result on day 30	0	0
Relapse	0	5 (14) <sup>b</sup>
Laboratory value on day 8, mean ± SD		
Hemoglobin, g/dL (NR, 11–18 g/dL)	10.4 ± 1.8	11.0 ± 1.5
WBC count, ×10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> (NR, 4.5 ×10 <sup>3</sup> to 10.5 ×10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	5.7 ± 1.8	6.4 ± 1.9
Platelet count, ×10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> (NR, 150 ×10 <sup>3</sup> to 350 ×10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	367 ± 136	418 ± 133
Total bilirubin, mg/dL (NR, 0.2–1.0 mg/dL)	0.3 ± 0.2	0.33 ± 0.2
AST, U/L (NR, 0–33 U/L)	48 ± 36	42 ± 23
Blood urea nitrogen, mg/dL (NR, 7–18 mg/dL)	8.5 ± 6.3	9.2 ± 2.9
Serum creatinine, mg/dL (NR, 0.7–1.5 mg/dL)	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. Times indicated are days after the initiation of therapy. AST, aspartate aminotransferase; NR, normal range

<sup>a</sup> P < .001.

<sup>b</sup> P < .05.

Azithromycine  
20 mg / kg / j  
5 j

vs

Ceftriaxone  
75 mg / j  
5j

**Table 2. Distribution of enteric pathogens at presentation, by treatment group.**

Stool microbiological finding	Azithromycin group		3-Day levofloxacin regimen (n = 53)
	Single-dose regimen (n = 52)	3-Day regimen (n = 51)	
Pathogen(s) identified			
Any	42 (81)	42 (82)	39 (75)
None	10 (19)	9 (18)	13 (25)
Multiple	12 (23)	7 (14)	9 (17)
Selected pathogen isolation			
<i>Campylobacter</i> species	37 (71)	30 (59)	32 (62)
Nontyphoidal <i>Salmonella</i> species	11 (21)	8 (16)	7 (14)
Enterotoxigenic <i>Escherichia coli</i>	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (3.8)
Enteropathogenic <i>E. coli</i>	3 (5.9)	4 (8.0)	6 (12)
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	3 (5.8)	5 (9.8)	3 (5.8)
Rotavirus	2 (4.3)	2 (4.4)	1 (2.0)
Norwalk virus	2 (4.5)	1 (2.2)	1 (2.0)

# macrolides spectre & activité antimicrobienne: quels avantages

## Mieux que

Bartonella  
Bordetella  
Campylobacter  
Helicobacter  
Legionella  
Mycobactéries  
atypiques  
avium complex  
foruitum  
chelonae  
Mycoplasma  
pneumoniae

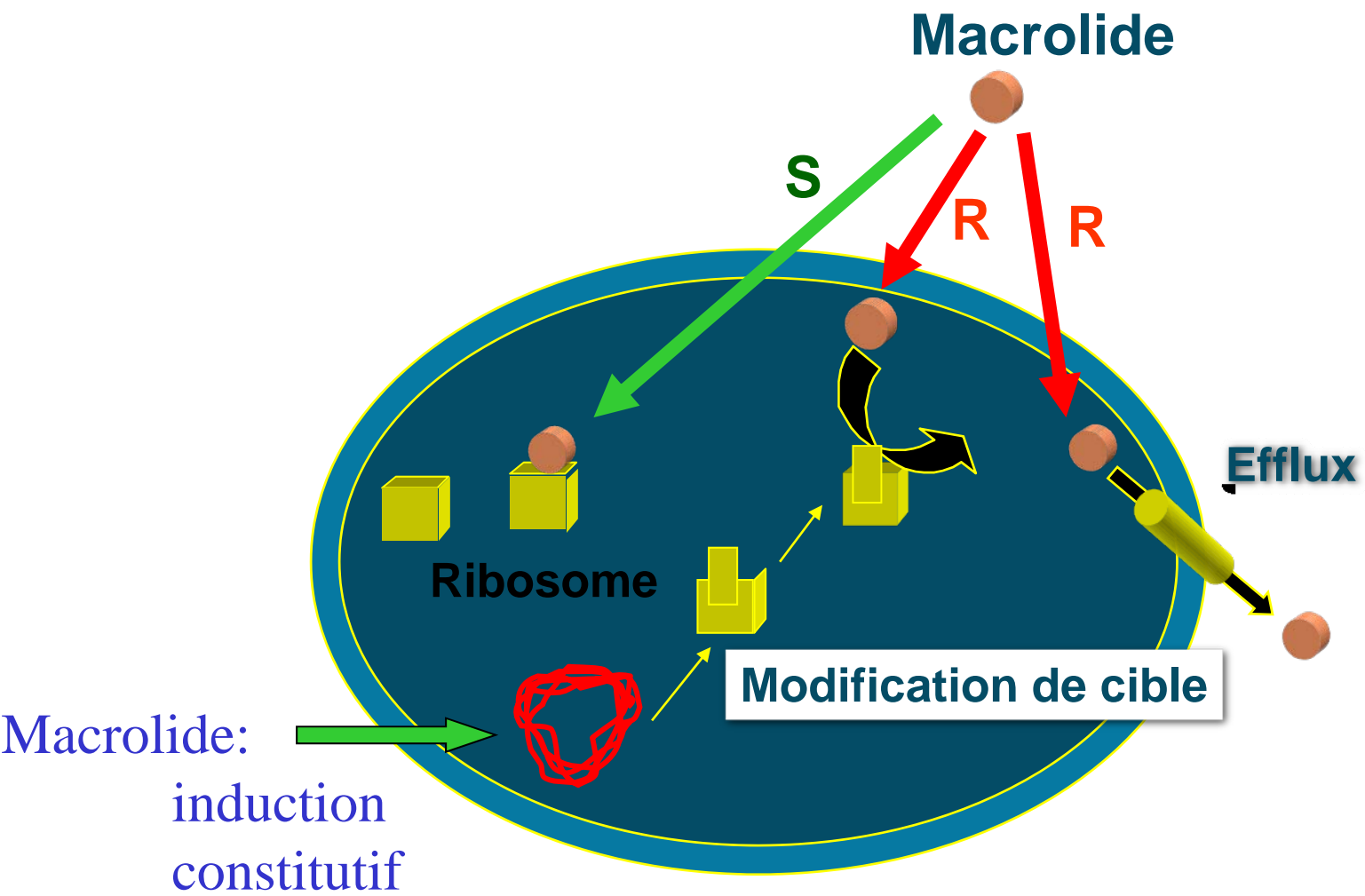
## Aussi bien que

Moraxella  
Salmonella  
Chlamydia  
trachomatis  
toxoplasma

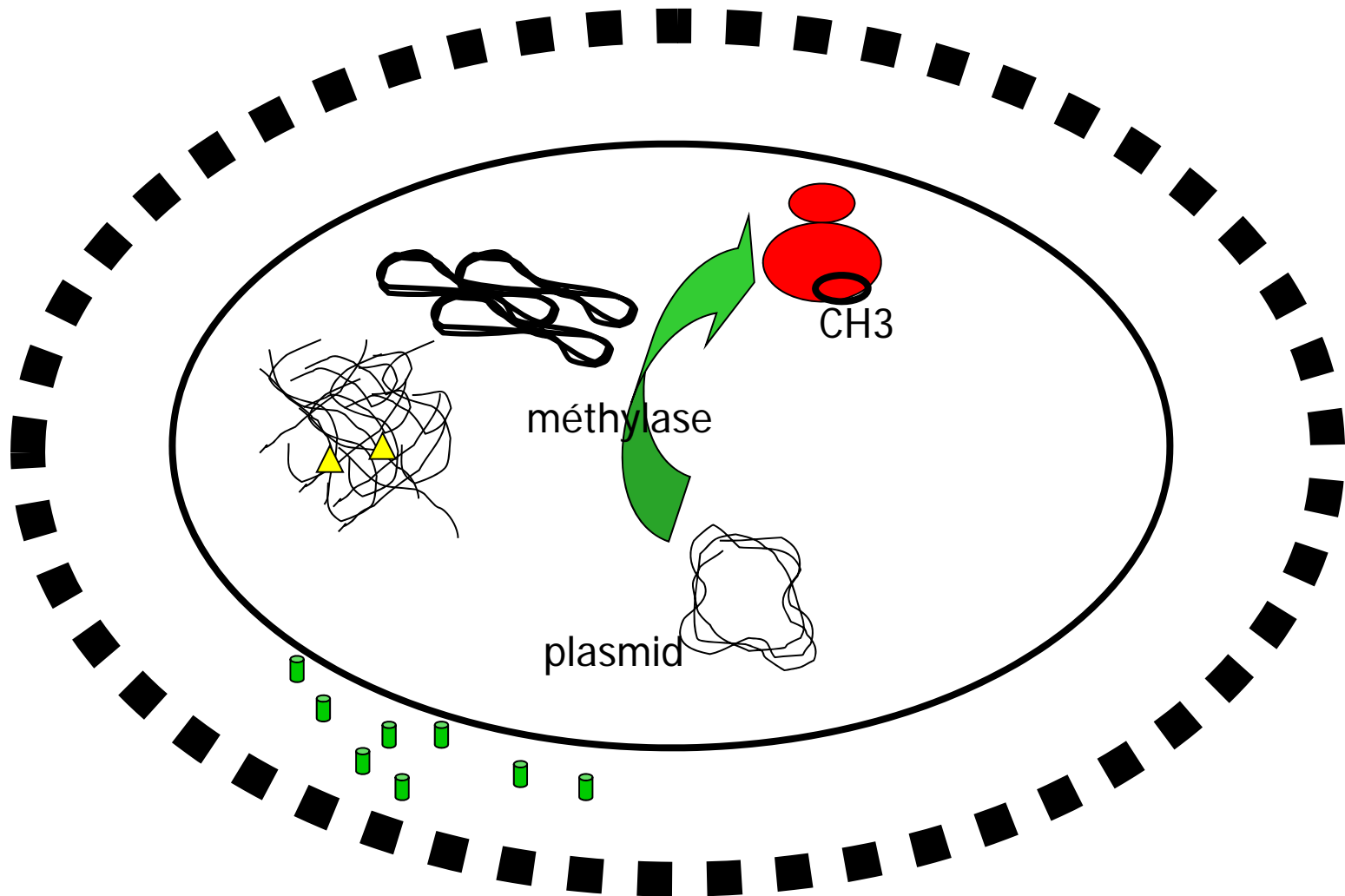
## Moins bien que

Pneumocoque  
Strepto ACG  
H. Influenzae  
Borrelia  
Staphylocoque  
Nessleria  
Rhodococcus equi

# Macrolides: mécanismes de résistance



# macrolides: mécanismes de résistance enzymatique



Plasmide: matériel génétique acquis par la bactérie (et transférable)

Code pour synthèse d'enzymes: méthylase

Les enzymes méthylient le site de fixation du macrolide



# Résistance aux macrolides par modification de la cible ribosomale par méthylation

Gène erm (erythromycin ribosome methylase) transposon 1545

↓ code pour

Méthylase



diméthyle ARN r sur adénine 2058



modification de la cible des macrolides



affinité croisée pour

macrolides
lincosamides
streptogramine B



haut niveau R



Phénotype MLSb

# Résistance aux macrolides par efflux

Gène *mef A* transposon 1207.1



code pour synthèse

Protéine Mef (A) appartient à Major Facilitator superfamily



efflux des macrolides C 14 / 15

pas d'efflux pour macrolides C 16

linco

streptogramines



Phénotype M

Mécanisme	Déterminant génétique	Nom du Pnéo type	phénotype				
			M 14/15	M16	Linco	Strepto gramines	Kéto Lide
Modification de cible: méthylation r23s	<i>erm</i> (B) constitutif	MLS-B c	R	R			
	<i>erm</i> (B) inductible	MLS-B i	R	R			
	<i>erm</i> (A)	MLS-B c	R	S			
Efflux	<i>mef</i> (A)	M	R	S			
autre	mutation		R	R			

# Mécanismes et épidémiologie de la résistance

	mécanisme	répartition	Frequ. R
• <b>S. pneumoniae</b>	<b>erm(B) i</b> <b>mef</b>	<b>++++</b> <b>+</b>	<b>50%</b>
• <b>Streptocoques pyogènes</b>	<b>erm(B) i</b> <b>erm(B) c</b>	<b>++</b> <b>++</b>	<b>9%</b>
• <b>S. aureus</b>			<b>&lt; 10%</b>
• Méti S	<b>erm(B) i</b>		<b>70 - 80%</b>
• Méti R	<b>erm(B) i</b>		

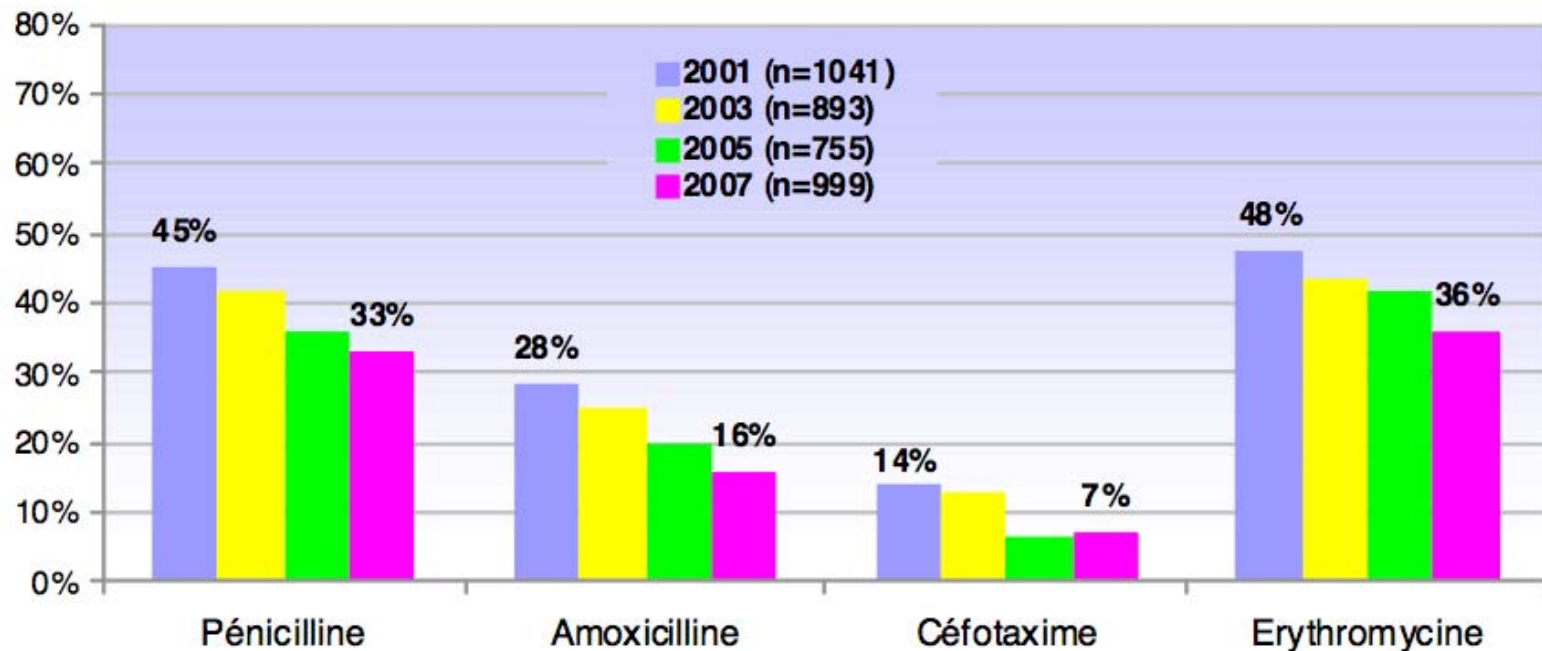


Figure 86 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les *infections invasives* de l'adulte de 2001 à 2007.

**Evolution de 2001 à 2007 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique**

# Pneumocoque: Résistance aux macrolides

## Adultes

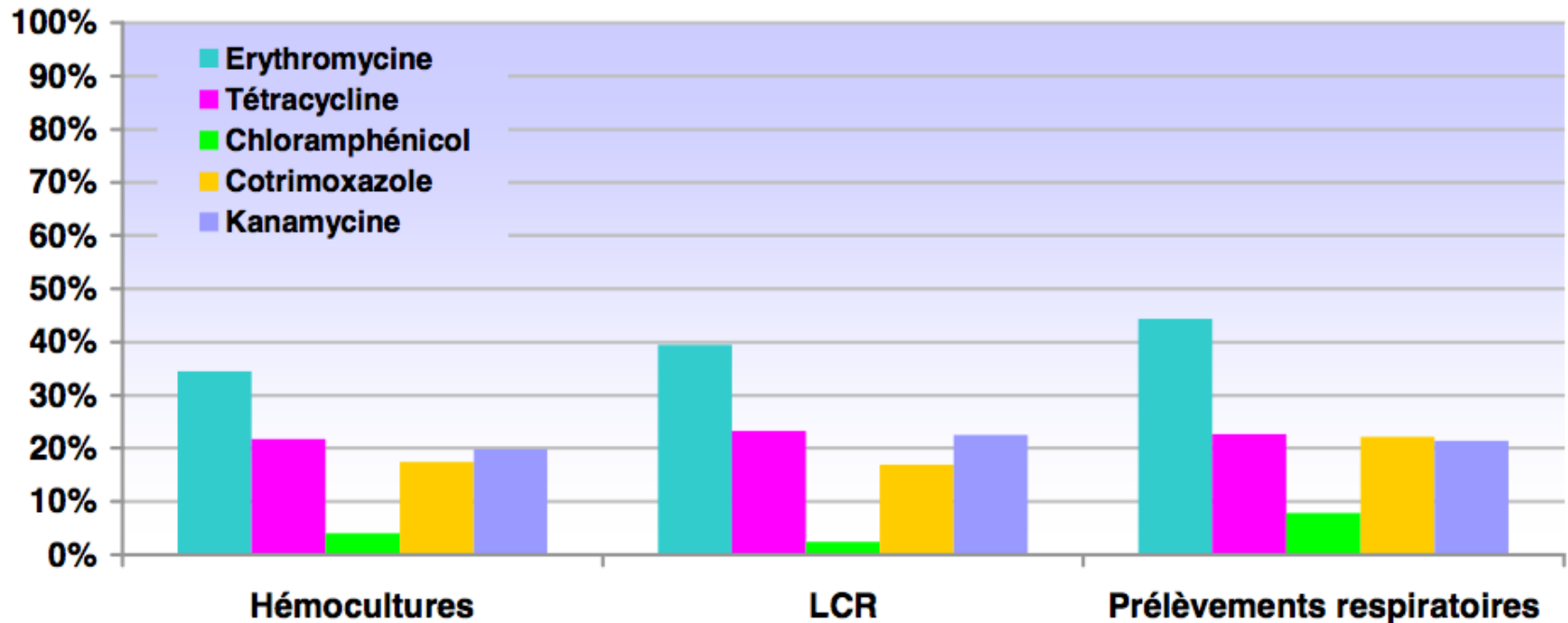


Figure 14 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.

# Pneumocoque: Résistance aux macrolides

## Enfants

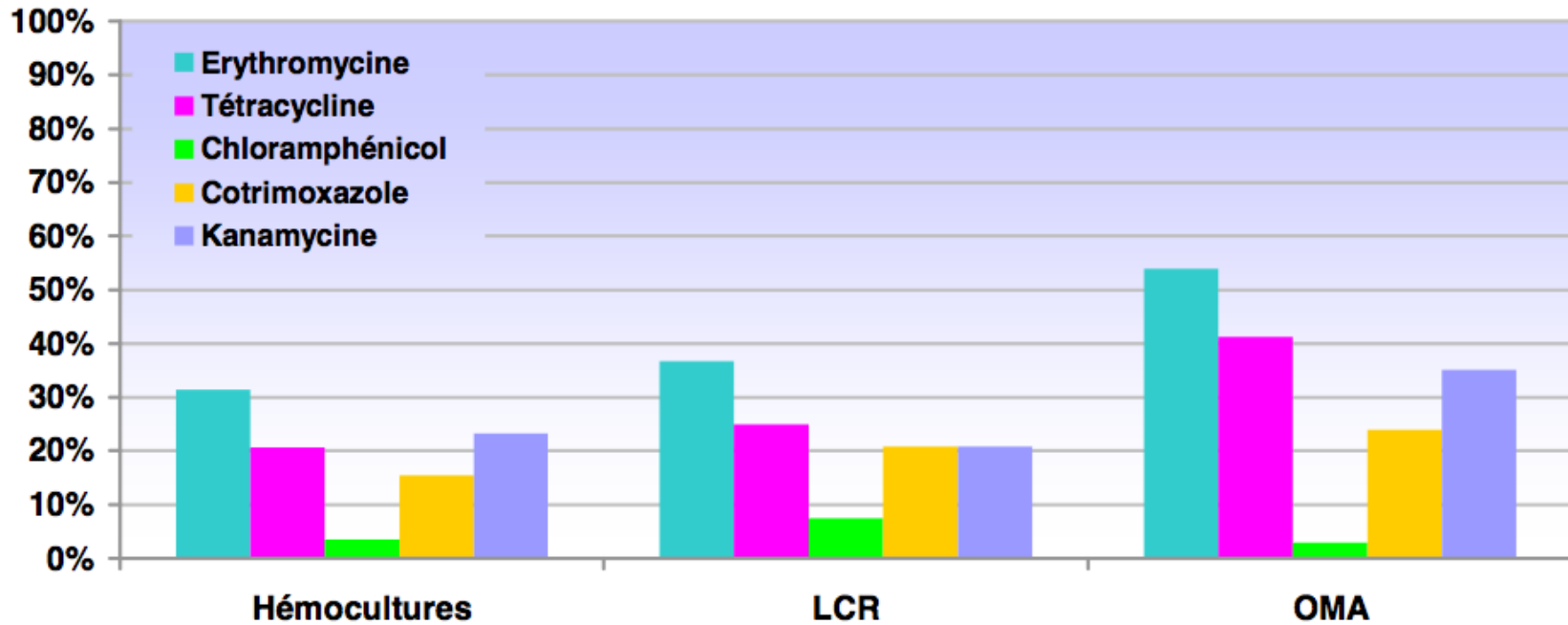


Figure 13 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement.

# Résistance aux macrolides

- Résistance à l' érythromycine en 1999

---

	Globale	Péni S	Péni I/R
USA	8%	4%	61%
Canada	20%	7%	33%
Italie	40%	13%	32%
Espagne	40%	13%	70%
<b>France</b>	<b>50%</b>	<b>42%</b>	<b>82%</b>
Asie	70%	22%	76%

---

- En France en 2002 : 59% et PéniI/R : 92,5%
- Multi-résistance +++ (50%)

# Résistance du Streptocoque A aux macrolides en France

## Etude multicentrique de l' ONERBA

Etude rétrospective en 2003

1375 souches isolées en 2002 (15 sites  $\neq$ , ville & hôpital)

souches ERY R = 28,3% (7% à 33%)

**CNR des streptocoques** pour la même époque

souches ERY R = 22%

**Tableau 1** Catégorisation clinique de 1 031 souches de streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A isolées d'angines aiguës, France, 2005-2006 / *Table 1 Clinical categorisation of 1 031 throat isolates of Group A streptococci, France, 2005-2006*

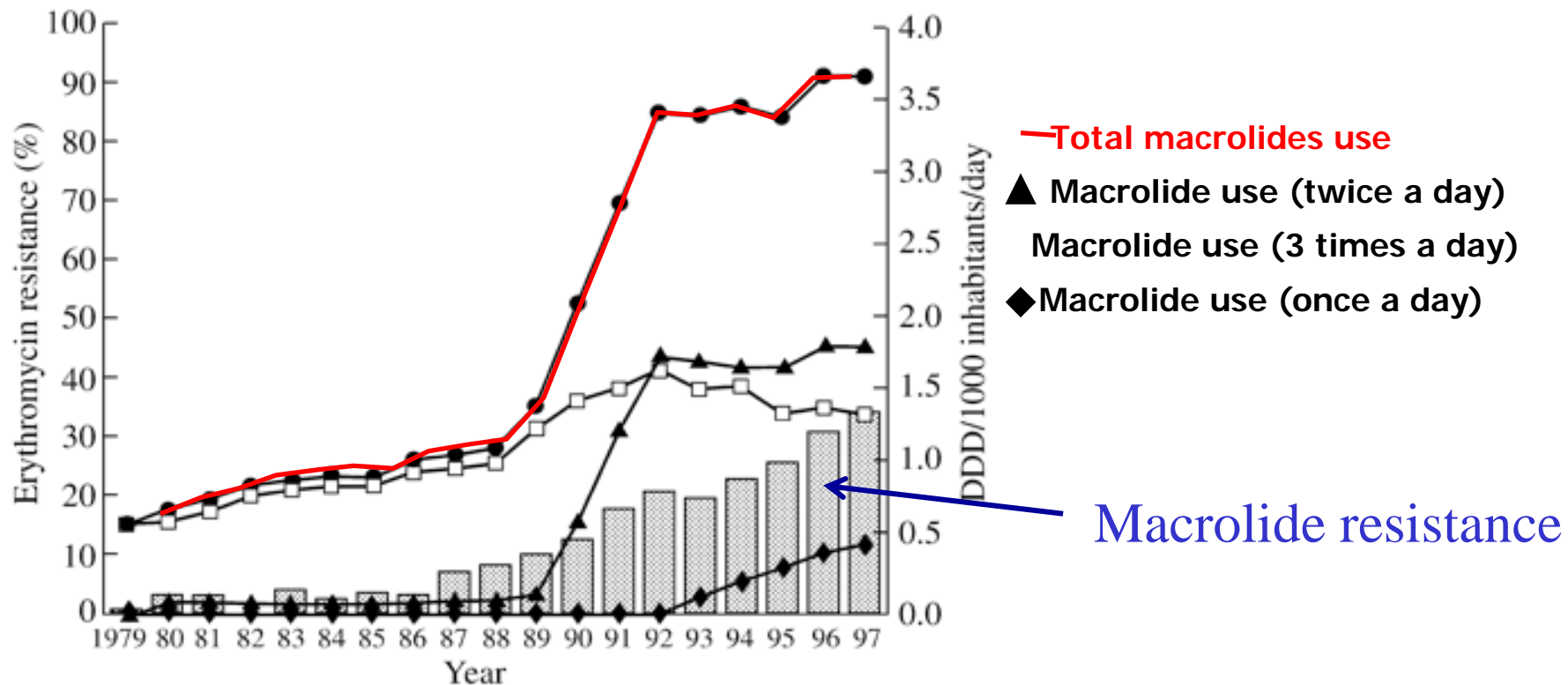
Antibiotique <sup>(3)</sup>	Catégorisation SIR <sup>(1,2)</sup> des souches (n=1 031)								
	S			I			R		
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %
ERY	907	88,0	[85,8 ; 89,9]	5	0,5	[0,2 ; 1,1]	119	11,5	[9,7 ; 13,7]
CLARI	907	88,0	[85,8 ; 89,9]	5	0,5	[0,2 ; 1,1]	119	11,5	[9,7 ; 13,7]
CLINDA	934	90,6	[88,6 ; 92,3]	–	–	–	97	9,4	[7,7 ; 11,4]
PENI	1 031	100	–	–	–	–	–	–	–

<sup>1</sup> S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

<sup>2</sup> Concentrations critiques selon les recommandations du CA-SFM 2006 : 1 et 4 mg/L pour l'érythromycine et 2 mg/L pour la dindamycine. La catégorisation obtenue pour l'érythromycine a été appliquée à la clarithromycine selon les recommandations du CA-SFM [4].

<sup>3</sup> Érythromycine (ERY), clarithromycine (CLARI), clindamycine (CLINDA), pénicilline G (PENI).

# Temporal Trends in macrolide S p resistance and macrolides use, in Spain



Time correlation (macrolides use x rate of MRSP) :  $r = 0.94$ ,  $p < .001$

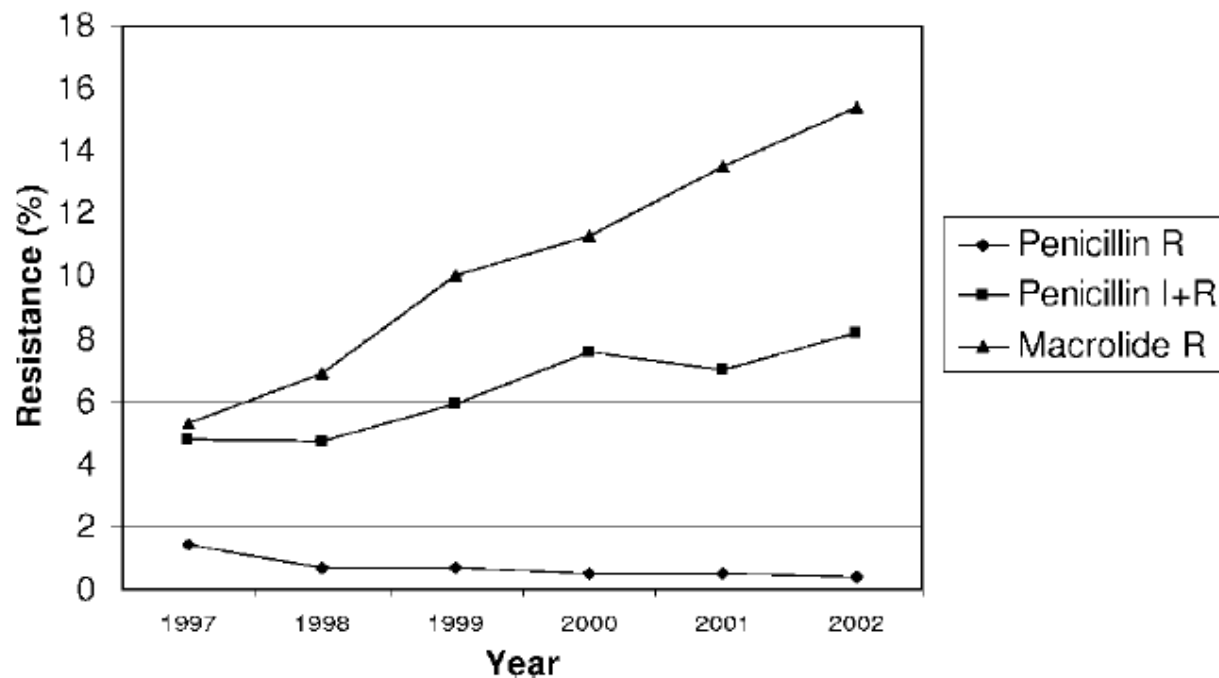


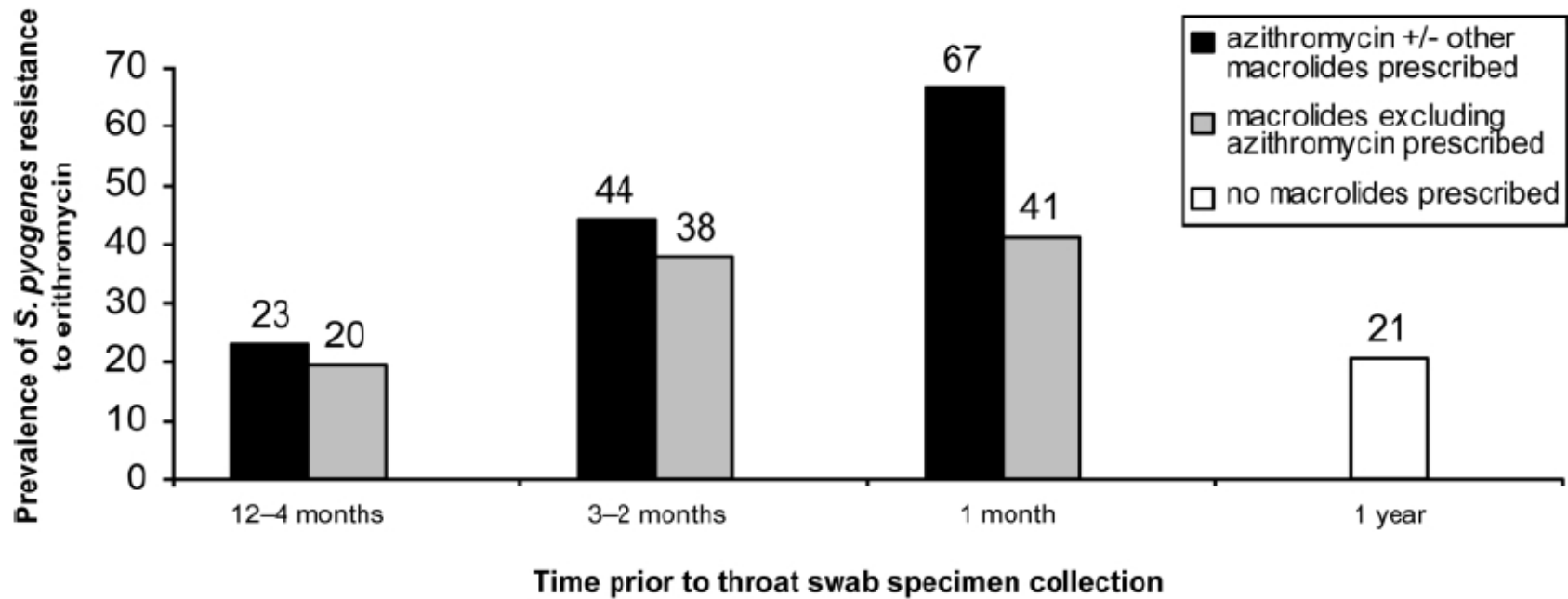
FIG. 2. Macrolide and penicillin resistance in *S. pneumoniae* in Finland. R, resistant strains; I, intermediately resistant strains.

TABLE 3. Connection between macrolide resistance versus azithromycin and total macrolide consumption<sup>a</sup>

Antimicrobial	Effect	Parameter estimate	SE	DF	<i>P</i>
Azithromycin	Intercept	0.063	0.046	15	0.191
	Time	0.030	0.005	13	<0.001
	Drug	0.172	0.075	36	0.028
Macrolides	Intercept	-0.002	0.054	15	0.971
	Time	0.030	0.004	13	<0.001
	Drug	0.095	0.030	36	0.003

<sup>a</sup> Parameter estimates, standard errors (SE), degrees of freedom (DF), and *P* values were obtained by fitting a linear mixed model for repeated measures.

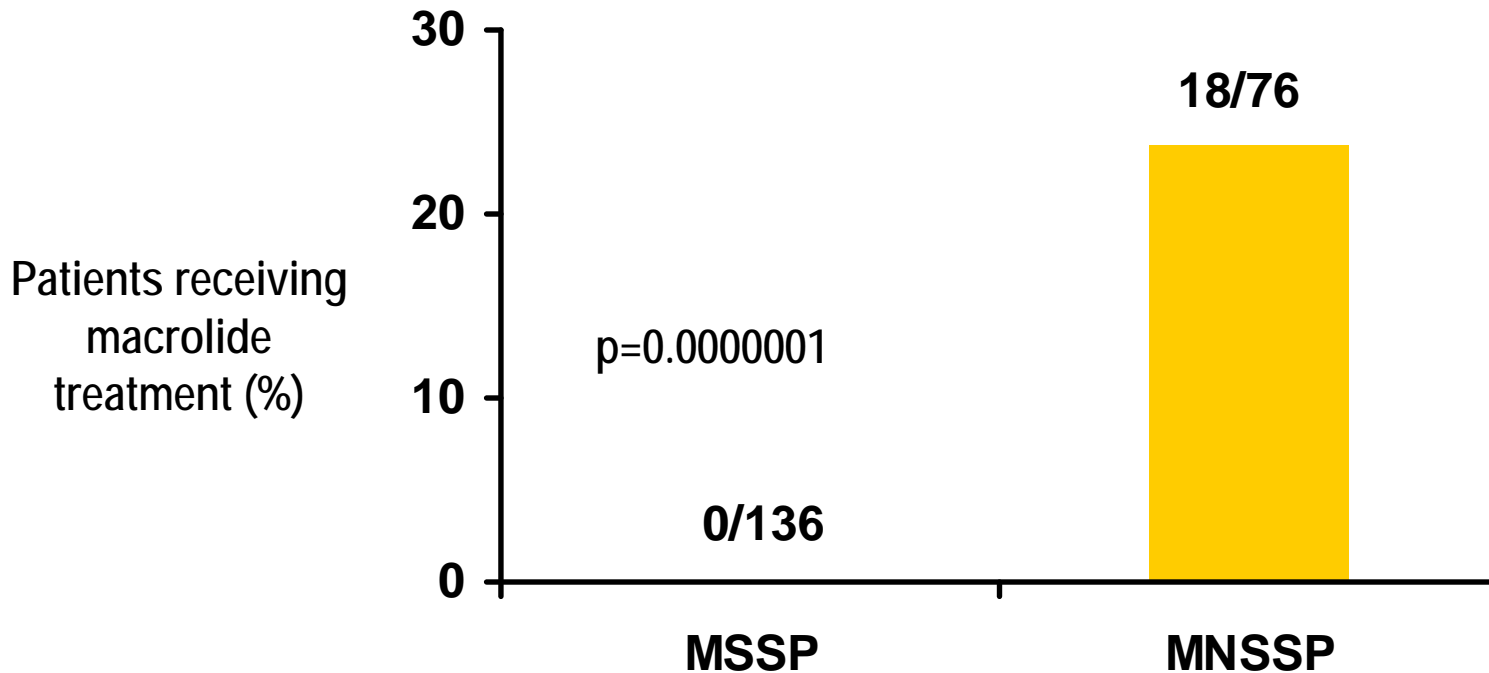
## *S. pneumoniae*



## Streptococcus pyogenes Macrolide resistance & prescriptions

# Oral macrolide therapy failure (1)

- A retrospective matched control study of patients hospitalized with pneumococcal bacteraemia



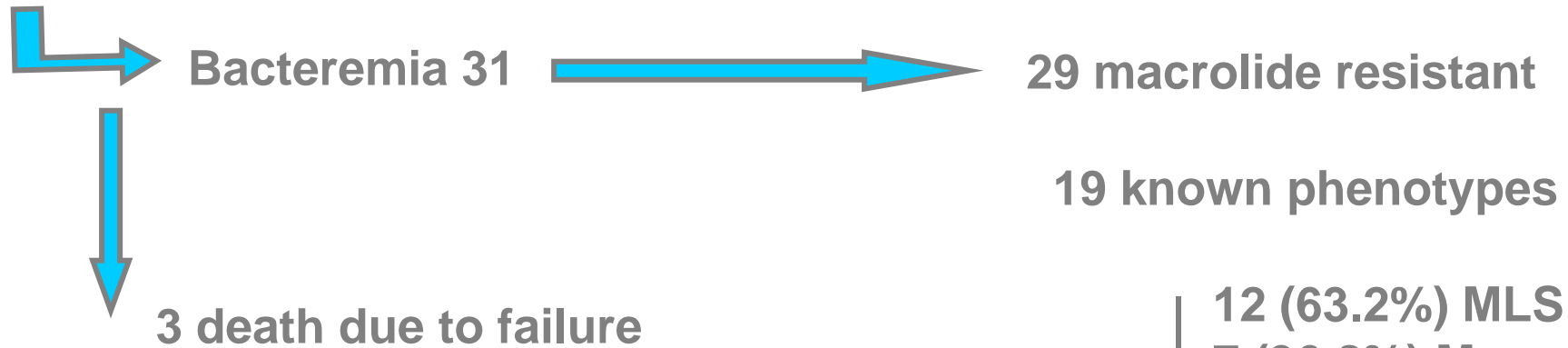
- Significantly more patients infected with macrolide-nonsusceptible *S. pneumoniae* (MNSSP) had received prior macrolide therapy versus patients infected with macrolide-susceptible *S. pneumoniae* (MSSP)

## Oral macrolide therapy failure (2)

	<b>Resistance phenotype</b>	<b>Number of patients under macrolide treatment at the time of bacteremia</b>
Case	Erythromycin-resistant <i>S. pneumoniae</i>	18/76 (23%)
Control	Erythromycin-sensitive <i>S. pneumoniae</i>	0/136
Case	Erythromycin-resistant <i>S. pneumoniae</i>	5/21 (24%)
	M phenotype	
Control	Erythromycin-sensitive <i>S. pneumoniae</i>	0/40

# Treatment failure during pneumococcal infection

33 cases  
(88% CAP)



12 (63.2%) MLS<sub>B</sub>  
 7 (36.8%) M

Age (ref)	Pheno / genotype	MIC
27 month (1)	MLS <sub>B</sub>	MIC > 256
49 years (2)		MIC = 16
28 years (3)	Mut 22 rRNA	MIC 2 - 4

- (1) *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1049-50
- (2) *Chest* 2000;118:1839-40
- (3) *N Engl J Med* 2002;346:630-1

# Clinical relevance of macrolide resistance

**Table 3** *S. pneumoniae* treatment failures associated with macrolide resistance

Reference	No. of cases	Phenotype	Indication	Diagnosis on admission	Macrolide therapy		Macrolide susceptibility category and MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
					Agent (no. of cases)	Days	Pretherapy		Post-therapy	
							<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>
Kelley et al. [49]	3	M	LRTI	CAP	Azi (2), Clm (1)	3–5			8–16	ND
Fogarty et al. [50]	1	M	LRTI	CAP	Azi	4			8 <sup>a</sup>	<i>mef</i> gene
	1	MLS	LRTI	CAP	Azi	3			128 <sup>a</sup>	<i>erm</i> gene
Musher et al. [51]	1	MLS	CAP	CAP	Azi	4	0.015		2–4	L22 mutation
Kays et al. [52]	1	MLS	CAP	CAP	Azi	3			8	23S rRNA mutation
Lonks et al. [53]	3	M	LRTI	NA	Em (2), Azi (1)	3–8			4–16	<i>mef</i> gene
	9	MLS	LRTI	NA	Em, Azi, Clm, or Jm	2–4			$\geq 64$	<i>erm</i> gene
Perez-Trallero et al. [54]	1	MLS	CAP	CAP	Clm	15	<0.25		>128	23S rRNA and L22 mutations
Van Kerkhoven et al. [55]	4	MLS	LRTI	Bacteremia	Clm	3–14			$\geq 256$	ND
Gonzalez et al. [56]	1	M	CAP	CAP	Azi	>2			4 <sup>a</sup>	ND
	1	MLS	LRTI	CAP	Azi	>2			>128 <sup>a</sup>	<i>erm</i>
Butler et al. [57]	1	MLS	CAP	Endocarditis & epidural abscess	Em	NA	$\leq 0.25$		100	23S rRNA mutation

MIC minimum inhibitory concentration, *S* susceptible, *R* resistant, *LRTI* lower respiratory tract infection, *CAP* community-acquired pneumonia, *NA* not applicable, *Azi* azithromycin, *Clm* clarithromycin, *Em* erythromycin, *Jm* josamycin, *ND* not done

<sup>a</sup>MIC of azithromycin

# Pneumococcus and macrolide resistance in AOM

Study	Regimen	Success (% patients)	
		All	Erythromycin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (MIC >32)
Dagan et al. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:43–50	Azithromycin	79	0
	Cefaclor	78	68
Dagan et al. Ped Inf Dis J 2000;19:95–104	Azithromycin	68	38
	Amoxicillin–clavulanate	90	100

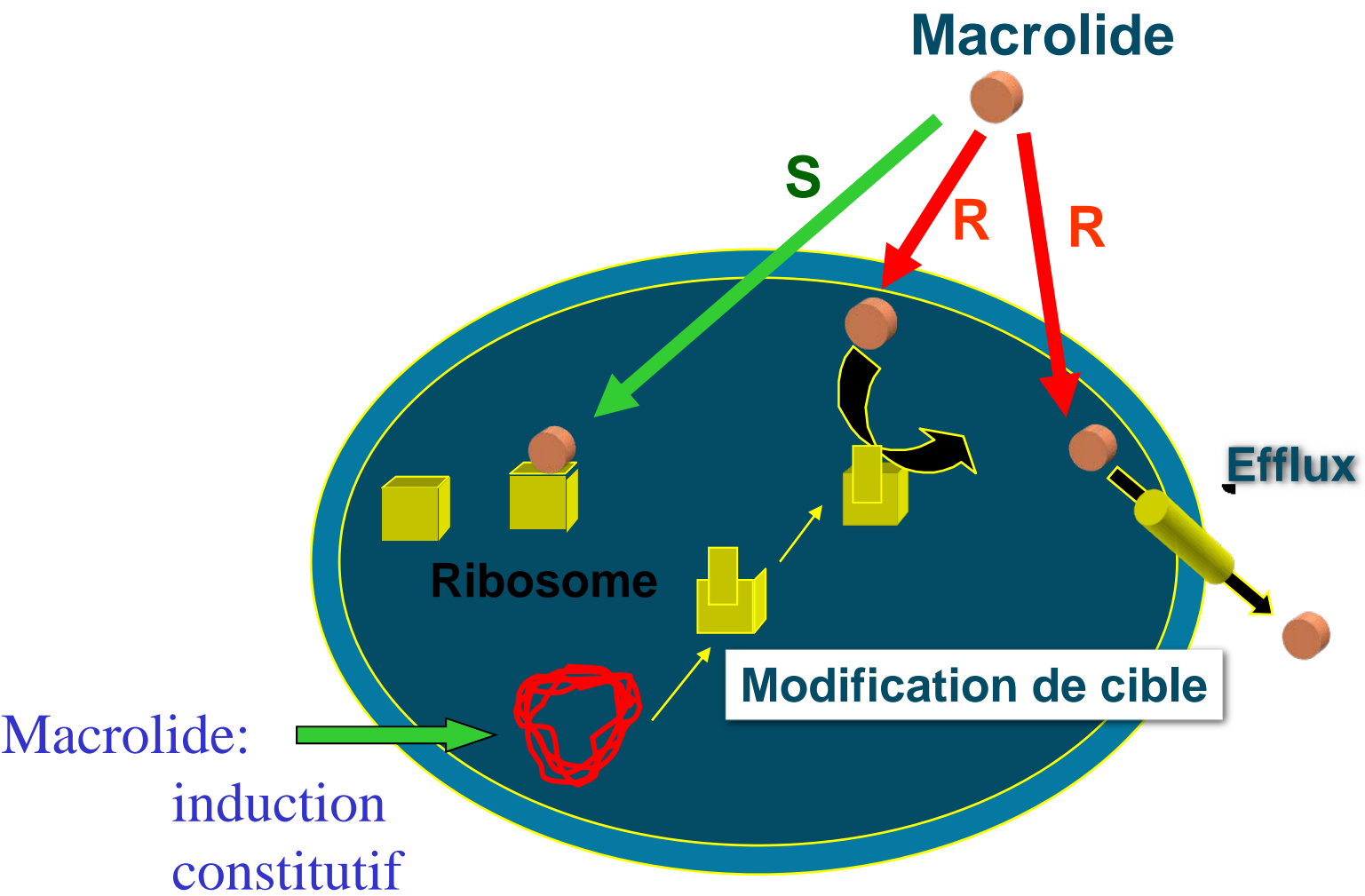
# Macrolide et pneumocoque

- **Les données actuelles sont concordantes pour montrer un lien clair entre résistance et échec clinique**
- **les mécanismes de résistance de pneumocoque, de type exclusion de cible, mais aussi de type efflux, sont des réponses adaptatives efficace qui semblent avoir une traduction clinique de type tout ou rien.**
- **La définition phénotypique de la résistance a ici une bonne pertinence clinique**

# La famille fait de la résistance

- Les kétolides : télithromycine
- Les synergistines :
  - Pristinamycine
  - Dalfopristine/quinupristine

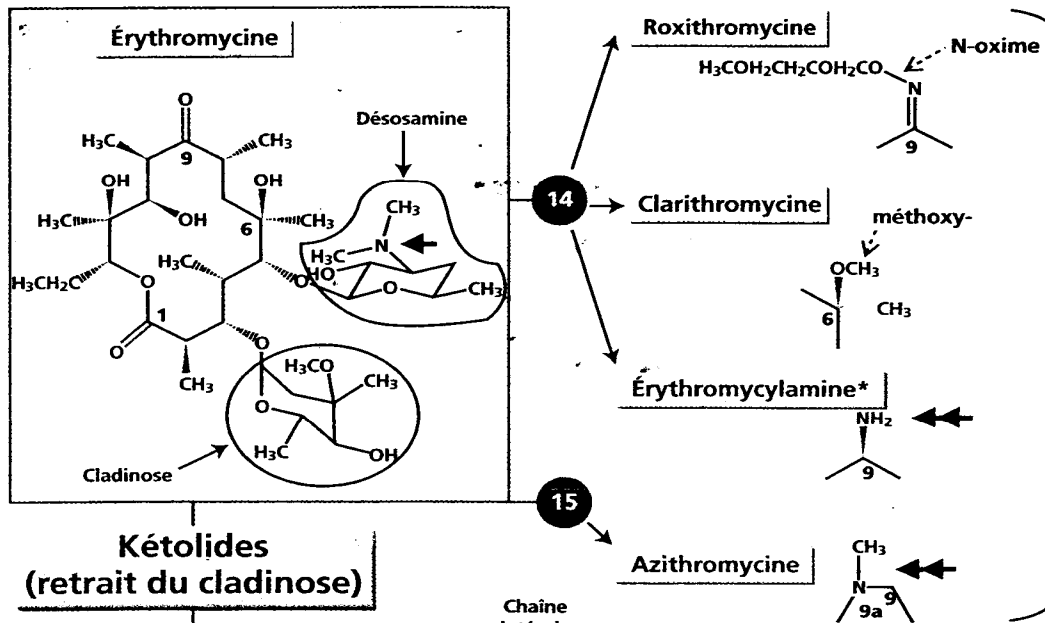
# Macrolides: mécanismes de résistance



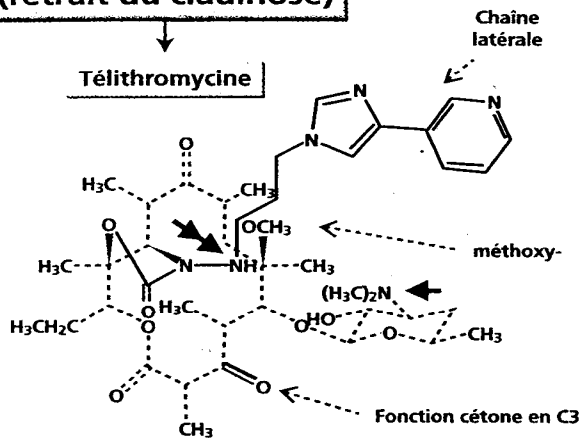
# MLSK

macrolides			kétolides	lincosamides	streptogramines
C14 Erythro Roxithro Clarithro	C15 azithro	C16 Josa Spira	Télithro	Linco Clinda	Pristina Quinu / dalfo

➤ 14/15 atomes

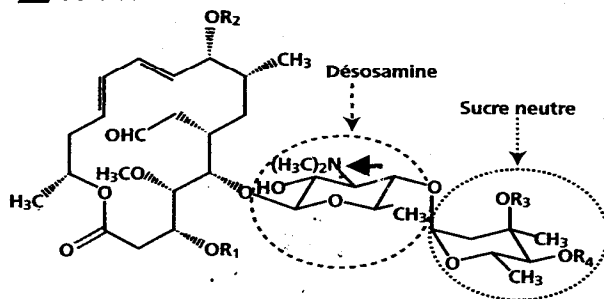


**Kétolides  
(retrait du cladinose)**



\*présenté sous forme de dirithromycine pour l'usage clinique

➤ 16 atomes



**Josamycine**

R<sub>1</sub> = COCH<sub>3</sub>/R<sub>2</sub> = H/R<sub>3</sub> = H/R<sub>4</sub> = COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

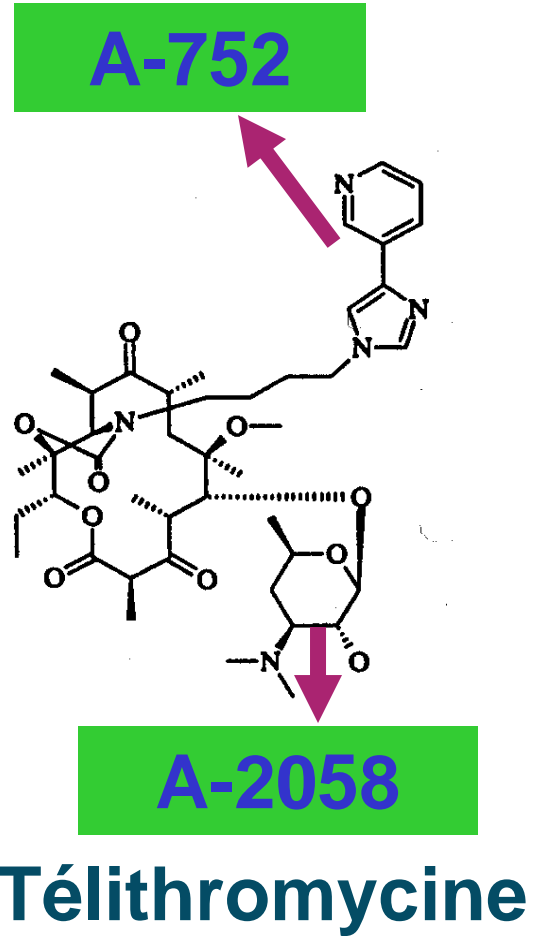
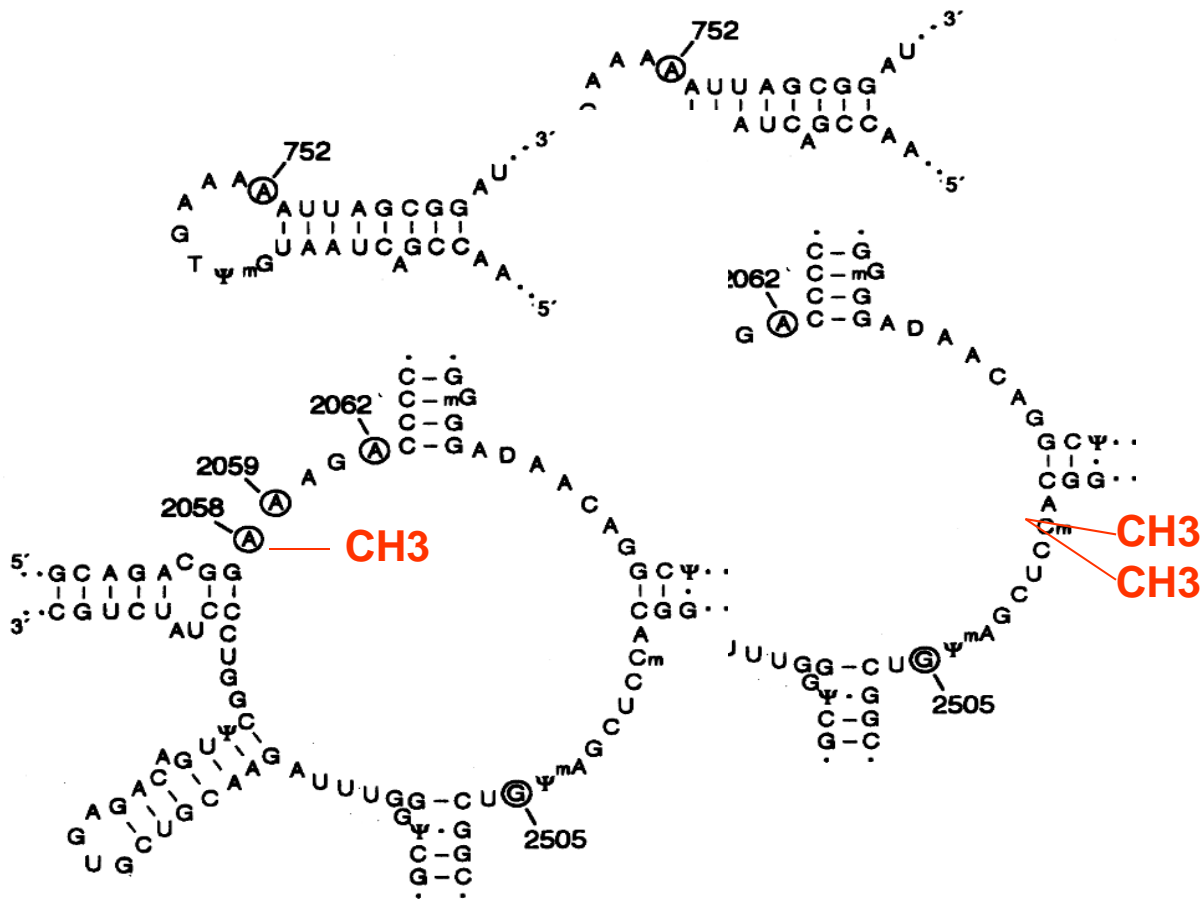
**Miocamycine**

R<sub>1</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/R<sub>2</sub> = COCH<sub>3</sub>/R<sub>3</sub> = COCH<sub>3</sub>/  
R<sub>4</sub> = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**Spiramycine**

R<sub>1</sub> = H/R<sub>2</sub> = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHCHOHCH<sub>3</sub>/  
R<sub>3</sub> = H/R<sub>4</sub> = H

# Action de la méthylase



Mécanisme	Déterminant génétique	Nom du Pnéo type	phénotype				
			M 14/15	M16	Linco	Strepto gramines ↓	Kéto Lide
<b>Modification de cible: méthylation r23s</b>	<i>erm</i> (B) constitutif	MLS-B c	R	R			R
	<i>erm</i> (B) inductible	MLS-B i	R	R			S
	<i>erm</i> (A)	MLS-B c	R	S			ND
<b>Efflux</b>	<i>mef</i> (A)	M	R	S			S
<b>autre</b>	mutation						

# Spectre respiratoire de la Télithromycine

Bryskier Antibio 2002;4:173-192

	Nbre souches	CMI (mg/l) intervalles	
		50	90
S pneumoniae	6400	≤0,008-0,25	≤0,008-0,25
H influenzae	2300	0,12-2,0	0,12-4,0
M catarrhalis	1074	0,03-0,25	0,03-0,5
L pneumophila	140	0,01-0,06	0,03-0,12
C pneumoniae	23	0,01-0,2	0,12-2,0
M pneumoniae	90	0,001-0,005	0,001-0,005
C psitaci	2	0,06-0,25	-
C burnetii	3	1,0	-

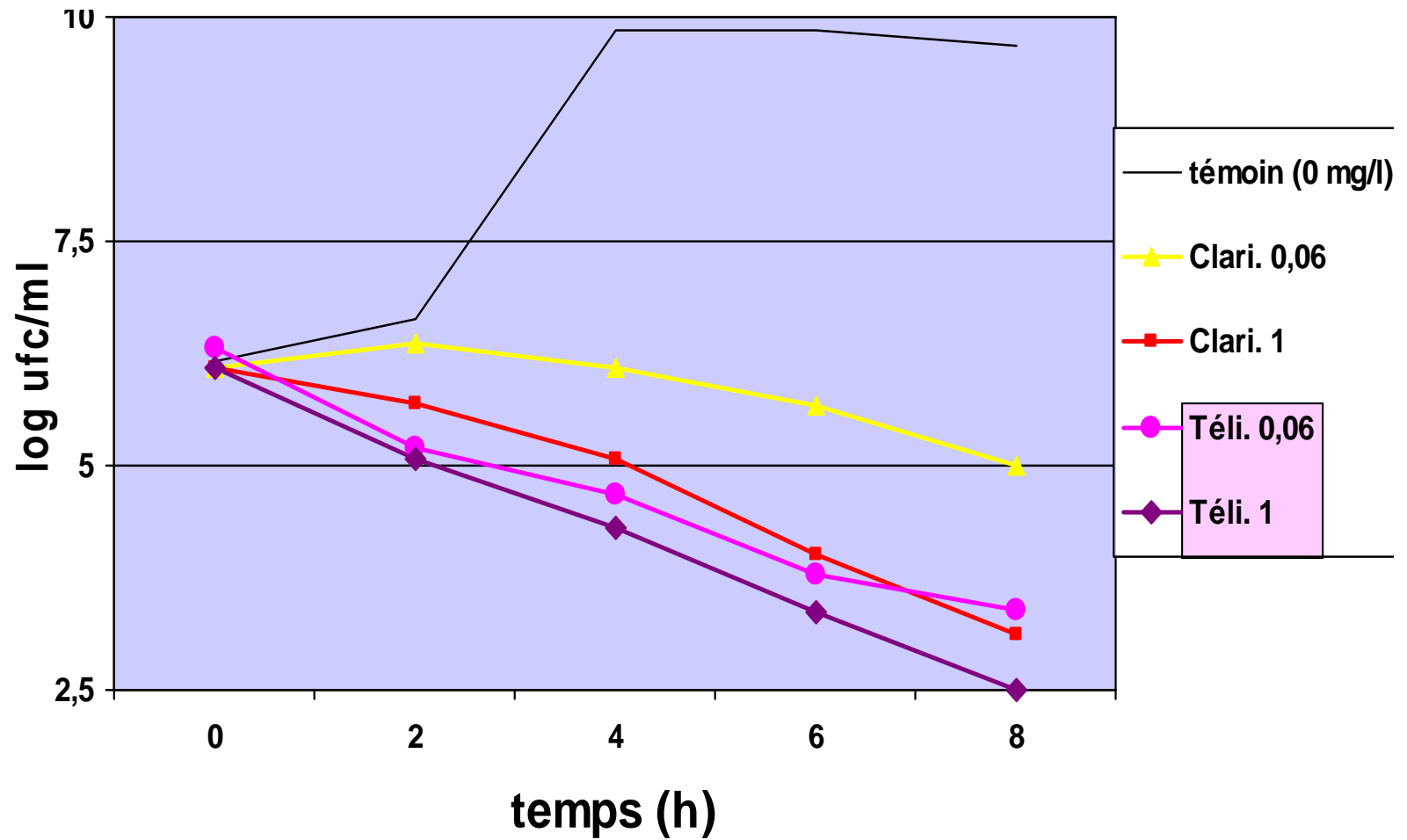
# CMI (mg/L) des macrolides et de la télithromycine pour *S. pyogenes* résistant à l'érythromycine

	M( <i>mefB</i> )	cMLS <sub>B</sub> ( <i>ermB</i> )
Erythromycine	4 – 8	>32
Azithromycine	4 – 16	>32
Clarithromycine	4 – 8	>32
Roxithromycine	8 – 32	>32
Clindamycine	0,0 – 0, 12	>32
<b>Télithromycine*</b>	<b>0,5 – 2</b>	<b>&gt;32</b>

\*fonction des méthodes et condition d'incubation ( +/- CO<sub>2</sub>)

# activité bactéricide

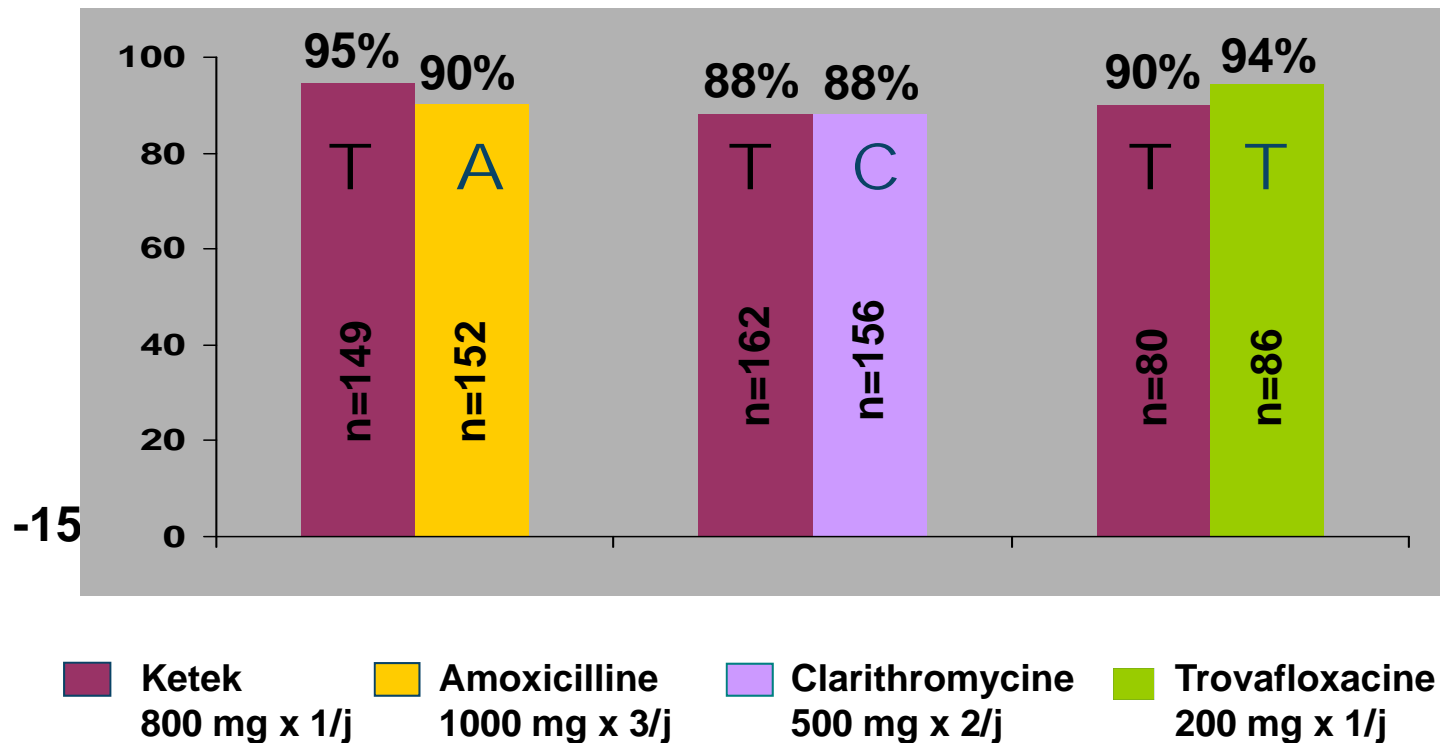
## Télithromycine - Clarithromycine



# Pneumonies Aiguës Communautaires: Résultats - Efficacité clinique

## ■ TOC: visite post-traitement (J17- J21), population PPc

% patients guéris  
(NS entre les groupes)



# PAC à pneumocoque résistant

	<b>Guérisons Ketek</b> Toutes études PAC
<b><i>S. pneumoniae</i> Péni-R</b>	<b>16/19</b>
<b><i>S. pneumoniae</i> Ery-R</b>	<b>21/25</b>
<b><i>S. pneumoniae</i> Péni-R et Ery-R</b>	<b>28/32</b>

Péni-R : Pénicilline G-résistant (CMI > 2µg/ml)

Ery-R : Erythromycine A-résistant (CMI > 1µg/ml)

# KETEK dans les PAC : Synthèse

 **Ketek, 800 mg, 1 prise par jour, 7 à 10 jours**

➤ **Efficacité démontrée dans le traitement des PAC:**

- de gravité légère à modérée
- à pneumocoque
  - y compris Pénic-R et Ery-R
  - y compris bactériémiques
- à bactéries « atypiques »

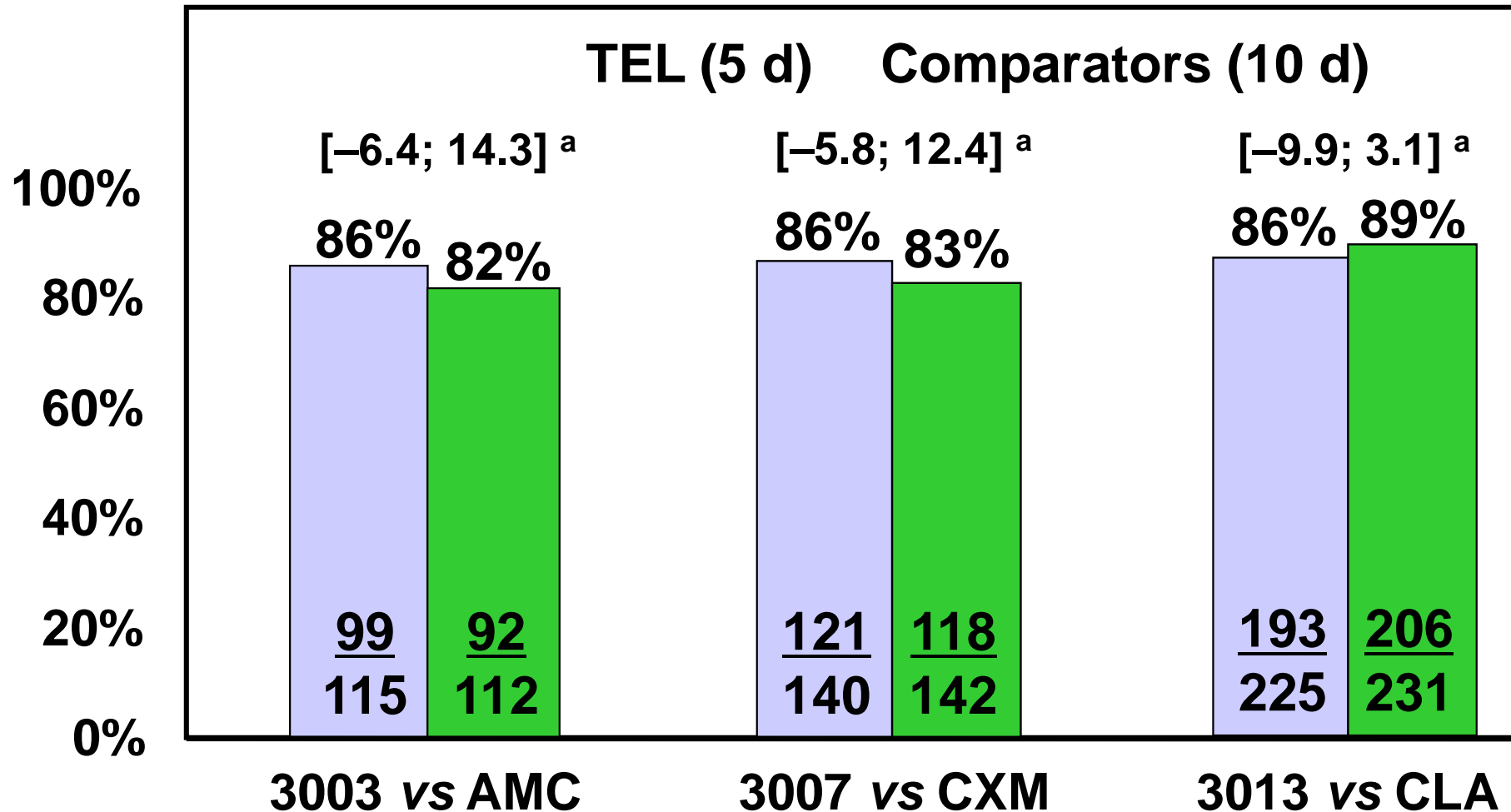
➤ **Efficacité probable**

- PAC patients âgés ou avec plus de 2 facteurs de risque

# EABC : études comparatives de phase III

<b>3 études comparatives, randomisées, double aveugle, double placebo</b>			<b>n (ITT)</b>
<b>Ketek</b>	<b>5 j</b>	<b>800 mg x 1</b>	<b>160</b>
<b>Amoxicilline/Ac.clav</b> <b>3003</b>	<b>10 j</b>	<b>500/125 mg x 3</b>	<b>160</b>
<b>Ketek</b>	<b>5 j</b>	<b>800 mg x 1</b>	<b>243</b>
<b>Céfuroxime axétil</b> <b>3007</b>	<b>10 j</b>	<b>500 mg x 2</b>	<b>252</b>
<b>Ketek</b>	<b>5 j</b>	<b>800 mg x 1</b>	<b>270</b>
<b>Clarithromycine</b> <b>3013</b>	<b>10 j</b>	<b>500 mg x 2</b>	<b>282</b>

## Visite d'évaluation après traitement J17-J21



<sup>a</sup> intervalle de confiance à 95%

# EABC : Efficacité Clinique en fonction des facteurs de risque

## Visite d'évaluation après traitement J17-J21

Population PPc	Ketek		Comparators	
	n/N	(%)	n/N	(%)
Population Totale	413/480	(86)	416/485	(86)
≥ 65 ans	157/184	(85)	179/215	(83)
Facteurs de risque <sup>a</sup>				
au moins 1	290/338	(86)	284/332	(86)
au moins 2	142/171	(83)	152/181	(84)
FEV <sub>1</sub> /FVC <60%	117/149	(79)	129/157	(82)

<sup>a</sup> Syndrôme ventilatoire obstructif, insuffisance respiratoire, coronaropathie, antécédent de corticothérapie, diabète, etc

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Depuis la mise sur le marché, des cas d'hépatite sévère et d'insuffisance hépatique, parfois fatals (généralement associés à des maladies sous-jacentes graves ou à des traitements concomitants) ont été rapportés (voir chapitre 4.8). Ces réactions hépatiques ont été observées pendant le traitement ou immédiatement après son arrêt et dans la plupart des cas ont été réversibles après l'arrêt du traitement par télithromycine.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ketek est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

*Chez les patients de 18 ans et plus :*

- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée (voir chapitre 4.4),
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques et sinusites aiguës lorsque les souches sont connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides (en fonction des antécédents du patient ou des données de résistance nationales et/ou régionales), ces souches étant couvertes par l'activité de la télithromycine mentionnée dans le spectre antibactérien (voir chapitres 4.4 et 5.1),

*Chez les patients de 12 ans et plus :*

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* en alternative au traitement par une bêta-lactamine lorsque celui-ci ne peut être utilisé, survenant dans un pays / une région avec une prévalence significative de souches de *S. pyogenes* résistantes aux macrolides et dont la résistance est médiée par les gènes *mefA* ou *ermTR* (voir chapitres 4.4 et 5.1).

## Macrolides et *Haemophilus*

- IL n' y a pas de résistance en tant que telle aux macrolides (< 10%)
- La sensibilité accrue de la clarithromycine grâce à son métabolite 14 OH est évoquée mais pas reconnue par tous
- *Haemophilus* est modérément sensible donc nécessite d' avoir la meilleure pharmacocinétique possible

# MLSK

macrolides			kétolides	lincosamides	streptogramines
C14	C15	C16	Télithro	Linco Clinda	Pristina Quinu / dalfo
Erythro Roxithro Clarithro	azithro	Josa Spira			

# Streptogramines

- Mélange complexe synthétisé à partir de Streptomyces
- Synonymes: virginiamycines, synergistines, synergimycines
- Élaboration de nouvelles molécules ½ synthétiques :  
dalfopristine-quinupristine 70/30% (synercid)
- Amplification de l' action: fixation de streptogramine A multiplie par 5 à 10 celle de B sur ribosome
- Fixation sur ribosome streptogramine B proche de celui des macrolides et lincosamines: ph MLSb

# pristina

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)	Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b>  Aérobies à Gram positif <i>Bacillus anthracis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus non aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>  Aérobies à Gram négatif <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Legionella</i> <i>Neisseria</i>  Anaérobies <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i>		Autres <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>  <b><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u></b> (in vitro de sensibilité intermédiaire)  Aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus</i>	
		<b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b>  Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Rhodococcus equi</i>  Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> Entérobactéries <i>Pasteurella</i> <i>Pseudomonas</i>  Anaérobies <i>Veillonella</i>	

# Mécanismes et épidémiologie de la résistance

	mécanisme	répartition	Frequ. R
• <b>S. pneumoniae</b>	<b>erm(B) i</b> <b>mef</b>	<b>++++</b> <b>+</b>	<b>50%</b>
• <b>Streptocoques pyogènes</b>	<b>erm(B) i</b> <b>erm(B) c</b>	<b>++</b> <b>++</b>	<b>9%</b>
• <b>S. aureus</b>			<b>&lt; 10%</b>
• Méti S	<b>erm(B) i</b>		
• Méti R	<b>erm(B) i</b>		<b>70 - 80%</b>



# pristina

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)	Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b>  Aérobies à Gram positif <i>Bacillus anthracis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus non aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>  Aérobies à Gram négatif <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Legionella</i> <i>Neisseria</i>		Autres <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>  <b><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u></b> (in vitro de sensibilité intermédiaire)  Aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus</i>	
Anaérobies <i>Actinomyces</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i>		<b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b>  Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Rhodococcus equi</i>  Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Entérobactéries</i> <i>Pasteurella</i> <i>Pseudomonas</i>  Anaérobies <i>Veillonella</i>	

# Conclusions

✚ Absence de résistance de *S. pneumoniae*

✚ Absence de résistance des streptocoques pyogènes

✚ Bactéricidie confirmée sur *H. influenzae*

✚ Perte de bactéricidie sur Staph ermb  
(erythro R + linco R)

✚ Peu d'études cliniques

\* P. Weber – *Streptococcus pneumoniae* : absence d'émergence de résistance à la pristinamycine - Pathol. Biol. 2001 ; 49 : 840-5

Infections cutanées: cellulites, impétigo, érysipèle  
si CI Bactamines

Pneumonies  
communautaires non graves  
si CI Bactamines

Angines à Streptocoque A  
si CI Bactamines

Sinusites aiguës ou chroniques  
si CI Bactamines

Exacerbation BPCO  
alternative aux autres traitements

Infections documentées à S.aureus  
attention si infection difficile, ne pas utiliser si erythro R linco R

# Dalfopristine-quinupristine un spectre étroit

- Bactéries sensibles:
  - E faecium
  - S aureus (non bactéricide sur souches MLSb, 75 à 80% des SARM)
  - Strepto pyogènes
  - S pneumoniae

# Quinu dalfo

Catégories	Ecart des fréquences de résistance en Europe (espèces pour lesquelles la variabilité de cette fréquence est connue)	Catégories	Ecart des fréquences en Europe (espèces pour lesquelles la variabilité de cette fréquence est connue)
<p><u>Espèces sensibles</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i><sup>1</sup></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> sensible à l'érythromycine<sup>1-3</sup></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> résistant à l'érythromycine<sup>2</sup></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p><u>Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire)</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u></p> <p>Streptocoques du groupe C</p> <p>Streptocoques du groupe G</p> <p><u>Anaérobies</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p>	<p>1.5 - 2 %</p> <p>0 - 0.4 %</p> <p>0 - 0.5 %</p> <p>0 - 5 %</p>	<p><u>Espèces résistantes</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u></p> <p><i>Enterococcus avium</i></p> <p><i>Enterococcus casseliflavus</i></p> <p><i>Enterococcus durans</i></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Enterococcus gallinarum</i></p> <p><i>Pedococcus</i> spp.</p> <p><i>Streptococcus bovis</i></p> <p><u>Aérobies à Gram négatif</u></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Haemophilus para-influenzae</i></p> <p>γ compris les bactéries à Gram négatif non fermentaires</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p><u>Anaérobies</u></p> <p><i>Bacteroides</i> spp.</p> <p>Autres <i>Clostridium</i> spp.</p> <p><i>Fusobacterium</i> spp.</p> <p><i>Prevotella</i> spp.</p> <p><i>Veillonella</i> spp.</p>	

# Quinupristine - Dalfopristine

- Perte de bactéricidie si présence mécanisme de R MLSb constitutif
- 80 % des SARM sont MLSb c

molécule	Eradication bactérienne Nb / effectif	Succès clinique Nb / effectif	Caractéristiques des staphylocoques
Quinipristine – Dalfopristine	4 / 14	3 / 14	SARM
Vancomycine	9 / 12	6 / 12	SARM
Quinipristine – Dalfopristine	4 / 12	2 / 12	<i>S.aureus</i> MLSb

EMEA dossier d' enregistrement

# MLSK

macrolides			kétolides	lincosamides	streptogramines
C14	C15	C16	Télithro	Linco Clinda	Pristina Quinu / dalfo
Erythro Roxithro Clarithro	azithro	Josa Spira			



# Lincosamides spectre

## Espèces

Fréquence de résistance acquise (> 10 %)

### Sensibles

C. diphtheriae	
E. faecium .....	50 - 70 %
Staph. méti S	
Staph. méti R.....	70 - 80 %
Strepto B	
Strepto non groupables .....	30 - 40 %
S. pneumoniae .....	35 - 70 %
Strepto A	

### Actinomyces

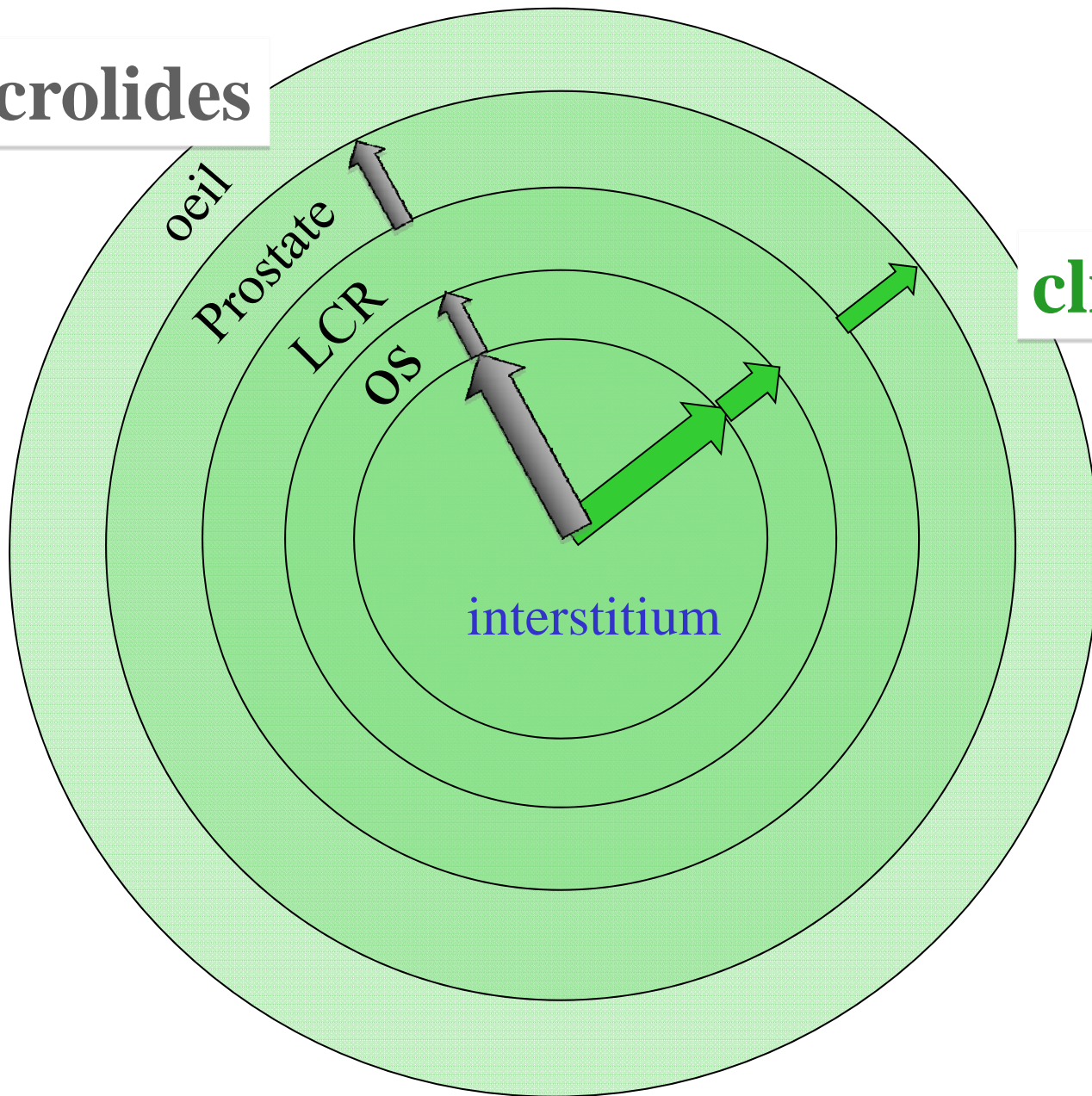
Bactéroïdes .....	5 - 30 %
Clostridium (non perfringens et difficile)....	25 - 35 %
C. perfringens	
Fusobacterium	
Gardnerella vaginalis	
Mobiluncus	
Peptostreptocoques .....	20 - 30 %

### Sensibles

C. trachomatis	
M. hominis	
M. pneumoniae	

D'après JL Meynard

**macrolides**



**clindamycine**

# Clindamycine. Arguments pharmacologiques

Absorption • Résorption intestinale clindamycine > lincomycine

Demievie:L4-5h,C2-4h

Liaisons protéines • 5-20%L,40-60%pourC

**Diffusion : très bonne pénétration dans l' os spongieux** , satisfaisantes dans le pus d' abcès cérébraux, mauvaise dans le LCR

Métabolisme: hépatique et rénal

Elimination• IntestinaleL40% ,C5%• Urinaire 10 % pour les formes orales , 20-30 % pour les formes injectables•

Biliaire:importante



Tableau III : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à staphylocoques méticillino-sensibles, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain

	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	(oxacilline ou cloxacilline) <b>ou</b> céfazoline + gentamicine <sup>1</sup> <b>ou</b> rifampicine	clindamycine (si souche érythromycine sensible) <b>ou</b> (teicoplanine ou vancomycine) + gentamicine <sup>1</sup> ou rifampicine <sup>2</sup> <b>ou</b> (teicoplanine ou vancomycine) + acide fusidique
Relais par voie orale	rifampicine + (ofloxacine ou péfloxacine <sup>3</sup> ou ciprofloxacine ou lévofloxacine <sup>4</sup> ) <b>ou</b> rifampicine + acide fusidique <sup>5</sup> <b>ou</b> rifampicine + clindamycine <sup>2</sup> (si souche érythromycine sensible) <b>ou</b> (ofloxacine ou péfloxacine <sup>3</sup> ou ciprofloxacine ou lévofloxacine <sup>4</sup> ) + acide fusidique <b>ou</b> clindamycine (si souche érythromycine sensible) + acide fusidique <b>ou</b> rifampicine + cotrimoxazole (en l'absence d'autre alternative)	

## Recommandations de pratique clinique

Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse)

2008



Tableau IV : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à staphylocoques oxacillino résistants, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain, et à l'exception des souches de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (CMI  $\geq 4\mu\text{g/ml}$ )

<b>Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)</b>	<p>(vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + rifampicine<sup>3</sup> ou (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + ac. fusidique<sup>3</sup> ou (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + fosfomycine ou (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + doxycycline ou clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine<sup>4</sup> puis clindamycine + rifampicine<sup>3</sup></p>
<b>Relais oral si la sensibilité de la bactérie le permet</b>	<p>rifampicine + acide fusidique<sup>6</sup> ou rifampicine + clindamycine<sup>5</sup> (si souche érythromycine sensible) ou rifampicine + cotrimoxazole ou rifampicine + (minocycline<sup>7</sup> ou doxycycline) ou rifampicine + linézolide<sup>8</sup></p>

## Recommandations de pratique clinique

*Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse)*

2008



Tableau V : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à streptocoques, entérocoques, anaérobies, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain

Streptocoques	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Antibiothérapie initiale par voie IV	amoxicilline + gentamicine <sup>1</sup>	clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine <sup>1</sup>  ou céfazoline + gentamicine <sup>1</sup>  ou ceftriaxone + gentamicine <sup>1</sup>
Relais oral	amoxicilline ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	
<b>Entérocoques</b>		
Antibiothérapie initiale par voie IV	amoxicilline + gentamicine <sup>1</sup>  puis amoxicilline ± rifampicine	(vancomycine <sup>2</sup> ou teicoplanine) + gentamicine <sup>1</sup>  puis (vancomycine <sup>2</sup> ou teicoplanine) + rifampicine
Relais oral	amoxicilline ± rifampicine	Avis spécialisé
<b>Anaérobies à Gram (+)</b> ( <i>P. acnes</i> , <i>Peptostreptococcus</i> )	amoxicilline ou céfazoline ou ceftriaxone ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	clindamycine
<b>Anaérobies à Gram (-)</b> ( <i>Bacteroides spp...</i> )	clindamycine ou métronidazole <sup>2</sup> ou amoxicilline-ac. clavulanique	clindamycine ou métronidazole <sup>3</sup>

## Recommandations de pratique clinique

Infections ostéo-articulaires sur matériel

(prothèse, implant, ostéosynthèse)

2008

# *Clostridium difficile* physiopathologie des DACD

## Importance de l'association antibiotique - colite à CD

	OR	RR	
		Mc Farlane (1)	Chang (2)
Exposition à antibiotique	2.86 – 6.92		4.22 (2.11-8.45 95% CI)
Clindamycine	2.12 – 42		
C3G	3.84 – 26	2.07 (1.06-6.62 95% CI)	
Pénicillines		3.62 (1.28-8.42 95% CI)	

C. Thomas J Antimicrob Chemoter 2003;51:1339-50  
Revue systématique 49 publications

(1) - JID 1990;162:678-84  
(2) - CID 2000;31:717-22

# *Clostridium difficile* quels antibiotiques responsables

OR faibles	OR les plus élevés
Pénicillines spectre étroit	Clindamycine 2 - 18
Vancomycine	C3G 5 – 36
Métronidazole	fluoroquinolones 2.2 – 9.13
Aminosides	
Macrolides	
Chimiothérapies anticancéreuses	
IPP	

Bignardi J Hosp Inf 1998  
Johnson NEJM 99  
Yip ICHE 2001  
Starr age & aging 2003  
Mc Cusker EID 2003

Thomas JAC 2003  
Gaynes CID 2004  
Pépin CID 2005  
Loo NEJM 2005  
Kazakova Ann Int Med 2006

# Indications des macrolides, synergistines et kétolides

- Pathologies communautaires communes
- Indications ciblées

# Question 3

Conférence de Consensus National Mars 2006

---

Comment choisir le traitement antibiotique d' une pneumonie aiguë communautaire ?

Quels sont les critères épidémiologiques, microbiologiques, pharmacologiques (PK-PD), expérimentaux et cliniques permettant d' optimiser les choix, les modalités d' administration, les durées de traitement ?

---

**Tableau 3 : A1**  
*ambulatoire, sans signe de gravité*

**MISE AU POINT**

adulte en

	<b>Premier choix</b> <i>privilégier le traitement efficace sur S.pneumoniae</i>	<b>Echec à 48 h</b>
<b>Sujet présumé sain, sans signe de gravité</b> <i>Suspicion de pneumocoque (début brutal)</i>	<b>Amoxicilline</b>	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup> <b>Hospitalisation si deuxième échec</b>
<i>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques »<sup>3</sup></i>	Amoxicilline  ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup>	FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup> <b>Hospitalisation si deuxième échec</b>  <b>Hospitalisation/réévaluation diagnostique et thérapeutique**</b>
<i>Suspicion de bactéries « atypiques »<sup>3</sup></i>	Macrolide	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup> <b>Hospitalisation si deuxième échec</b>
<b>Sujet avec co-morbidité(s) ou sujet âgé ambulatoire (hors institution) sans signe de gravité</b> [sujet âgé en institution cf. Tableau 4]	Amoxicilline / acide clavulanique ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> ou ceftriaxone*	<b>Hospitalisation</b>

\* M. M. ou C. si situation particulière impossible

## MISE AU POINT

**Tableau 4 : Antibiothérapie probabiliste des Pneumonies Aiguës Communautaires non graves, hospitalisées (service d'urgence ou de médecine), situation générale**

	<u>Premier choix</u>	<u>Echec à 48 h</u>
<b>Arguments en faveur du pneumocoque</b> (pneumocoque fortement suspecté ou documenté) <sup>4</sup> <i>Sujet jeune, sujet âgé ou sujet avec co-morbidité(s)</i>	<b>Amoxicilline</b>	<b>Réévaluation</b>
<b>Pas d'argument en faveur du pneumocoque</b>	<u>Premier choix</u>	<u>Echec des Bêta-lactamines à 48 h</u>
<i>Sujet jeune</i>	Amoxicilline  ou pristinamycine ou télichromycine <sup>2</sup>	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>
<i>Sujet âgé*</i> <i>Sujet avec co-morbidité(s)</i>	Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>	Association à un macrolide ou substitution par FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup> <b>Réévaluation</b>

\* y compris en institution

## MISE AU POINT

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

<b>Sujet jeune, sujet âgé, sujet avec co-morbidité(s)</b>	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine) <sup>1</sup>
<b>Facteurs de risques de <i>Pseudomonas</i> :</b> bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de BPCO dues à <i>P. aeruginosa</i>	Bêta-lactamine anti- <i>Pseudomonas</i> <sup>2</sup> : - pipéracilline/tazobactam - ou céfépime - ou carbapénème <sup>3</sup> : - 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) <sup>1</sup>

## MISE AU POINT

**Tableau 9 : Exacerbations de BPCO : Indications et choix de l'antibiothérapie**

Stade clinique de gravité de la BPCO évalué en dehors de toute exacerbation		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
<u>En absence d'EFR connus</u> <b>Absence de dyspnée</b>	<u>Résultats EFR connus</u> VEMS > 50%	Pas d'antibiotique	
<b>Dyspnée d'effort</b>	VEMS < 50%	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement <b>purulente verdâtre</b>	<b>Amoxicilline</b> ou céfuroxime-axétil ou cefpodoxime-proxétil* ou céfotiam-hexétil* ou macrolide ou pristinaamycine ou télithromycine <sup>1</sup>
<b>Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos</b>	VEMS < 30%	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	<b>Amoxicilline/acide clavulanique</b> ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine) <sup>2</sup>

\* L'émergence de souches sécrétrices de bêta-lactamase dans la communauté devrait faire limiter leur utilisation

Remarque : compte tenu des études, aucune hiérarchisation des molécules n'a pu être établie au sein de chaque groupe.

# Angines : quel traitement?

## AFFSSAPS

- Bétalactamines : qui ont une indication pour le traitement des angines documentées à SGA
- Macrolides : angines documentées à SGA en alternative au traitement par  $\beta$ lactamine, particulièrement lorsque celle-ci ne peut pas être utilisée

# Traitement de première intention

- $\beta$ lactamine
  - 10 jours : pénicilline V, ampicilline, C1G
  - Raccourci amoxicilline (6j), cefuroxime axétil (4j), cefpodoxime proxétil (5j), cefotiam hémétil (5j)
  - L'association à clavulanique-amoxicilline et le céfixime n'ont pas d'indication au cours de l'angine

# Traitement de deuxième intention : les macrolides

- 10 jours : dirithro, érythro, midéc, roxithro et spiramycine
- Raccourci
  - 3 jours : azithromycine
  - 5 jours clarithromycine, josamycine

# Macrolides apparentés et sinusites aiguës de l'adulte

- Macrolides spectre érythro non recommandés
- Possibilité d'utiliser la Pyostacine ou Ketek pour les sinusites maxillaires aiguës

# Infections sexuellement transmissibles

Indications	Place du macrolide *
Urétrite/cervicite Gonococcique	En complément si C tracho possible
Non gonococcique	Azithro 1g PO 1 dose Ou érythro;2g/j ou roxithro 300mg j X 7 j
Chancre mou	Erythro 2g/j 7 j ou azithro 1g 1 dose

\* Cyclines ou quinolones en alternatives

# Infections cutanées

- Pristinamycine 2 à 3g/j, ou macrolides ou clindamycine en alternative à l' amoxicilline en cas d' allergie ou de contre-indication

# Indications ciblées

# Infections à MAC

- Curatif:
  - Clarithro 500 mg X2 (ou Azithro 600mg /j )+ ethambutol (15 à 25mg/kg/j)  $\pm$  rifabutine 300 mg/j
  - Attention aux doses > 1500mg de clarithro avec risque de mortalité (éventuellement traitement d'attaque de 6 jours)
- Prophylactique:
  - Azithro : 1200 mg/s ou clarithro 500mg X 2/j

# Hélicobacter pylori

- % de récidence si éradication/48% sans éradication H p (Axon BMJ 1997)
- Consensus 1996:
  - Amox 1g X 2 + clarithro 500mg X 2 ou métronidazole 500mgX2 et oméprazole 40 mg/j : 7 j
  - R amox < 10%, clarithro 10-20, métronidazole 30%