

La légionellose en 2004 : nouveaux schémas thérapeutiques

Prof. Jacques REYNES
Maladies infectieuses et tropicales
Centre Hospitalier Universitaire de
MONTPELLIER

Sujet d'actualité

- Épidémies
- Diagnostic précoce plus facile et plus fréquent
- Disponibilité de nouvelles molécules :
 - Quinolones à activité antipneumococcique
 - Azolide et kétolide

Sujet grave

Exemple de l'épidémie hollandaise de 1999*

- Morbidité / mortalité
 - 161 patients avec données cliniques colligées
 - 141 hospitalisés (88%)
 - 42 admissions en soins intensifs (26%)
 - 18 décès (11%)
- Importance d'un traitement précoce sur le devenir
 - passage en réanimation : 22% si traitement adapté dans les 24 premières heures de l'hospitalisation versus 46% si traitement au-delà de 24h (p=0,005)

* Lettinga et al. *Emerging Infectious Diseases* 2002

Sujet difficile

- Difficulté d'évaluation de la sensibilité tenant à la nature de la bactérie
 - Évaluation in vitro extra cellulaire
 - Modèles cellulaires in vitro
 - Modèles expérimentaux animaux
- Peu de séries importantes et homogènes
- Aucun essai comparatif spécifique randomisé

Classiquement...

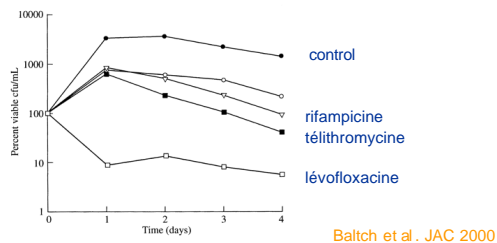
- Érythromicine IV / per os
 - +/- Rifampicine (forme grave)
- Mais
 - Mauvaise tolérance
 - Interactions médicamenteuses
 - Échec en particulier en cas de traitement court chez immunodéprimé
 - Efficacité actuellement limitée sur le pneumocoque

Activité in vitro (extracellulaire)

Antibiotique	CM ₉₀ (mg/L)
Érythromycine	0,25 - 1
Roxithromycine	0,25
Clarithromycine	0,008 - 0,12
Azithromycine	0,5 - 2,77
Télithromycine	0,03
Ciprofloxacine	0,015 - 0,06
Ofloxacine	0,015 - 0,25
Lévofloxacine	0,013 - 0,125
Moxifloxacine	0,06
rifampicine	0,0028 - 0,008

Schuljin et al *AAC* 1998 ; Dedicat et al *JAC* 1999

Activité vis-à-vis de *L. pneumophila* intracellulaire (monocytes humains)



Azithromycine: activité intracellulaire et expérimentale

- Macrophages alvéolaires de cobaye
 - Haute concentration
 - Activité bactéricide
 - Effet post-antibiotique (5 jours)
- Efficace dans infection expérimentale du cobaye

Supériorité sur macrolides

Dedicoat et al JAC 1999

Azithromycine : études cliniques

- Plusieurs études cliniques à faible effectif (*Myburgh 1993 n=8 ; Kuzman 1995 n=16 ; Sanchez 1998 n=19*) démontrent l'efficacité de l'azithromycine par voie orale en traitement court (500 mg/j pdt 3-5 j)
- Étude prospective américaine (*Plouffe 2003*)
 - 29 cas diagnostiqués par antigénurie sur 2646 pneumopathies communautaires (hors immunodéprimés) nécessitant l'hospitalisation
 - IV initial : 500 mg/j pdt 2-7 j PUIS per os : 500 mg/j pdt 3 j ou 500 mg pdt 1 j puis 250 mg les 4 jours suivants (en moyenne 4 jours IV + 4 jours per os)
 - 95 % de guérison 10 à 14 jours après le traitement

Télithromycine

- Activité antibactérienne prolongée intracellulaire et expérimentale (*Baltch et al. JAC 2000 ; Edelstein AAC 1999*)
- Essais cliniques de la Télithromycine dans les PAC : (*Dunbar et al. ICAAC 2001*)
 - 1 132 adultes traités par télithromycine 800 mg/j pdt 7-10 j : 92,4 % de succès clinique
 - Dont 12 légionelloses prouvées toutes guéries

Quinolones : activité in vitro et expérimentale

- CMI basses
- Haute concentration et activité bactéricide dans macrophages alvéolaires de cobaye, repousse si retrait précoce (efflux rapide)
- Efficaces dans infections expérimentales du cobaye

Quinolones : études cliniques

- Fluoroquinolones (16 levo, 4 oflo) versus Erythromycine (*Pedro-Botet ICAAC 2001*) (n=33) : apyrexie plus rapide (54h vs 78h) et durée hospitalisation plus courte (11j vs 14 j)
- Essais cliniques de la levofloxacine dans les PAC : (*Tennenberg ATS 2003*)
 - 500 mg/j pdt 7-14 j : succès dans 49/53 (92%)
 - 750 mg/j pdt 5 jours : succès dans 17/18 (94%)

Antibiotiques références en 2004

- Lévoﬂoxacine (IV ou Per os) : 500 mg / 24h
 - France : 500 - 1 000 mg / 24h
 - US : 500 - 750 mg / 24h
- Moxifloxacine : 400 mg / 24h
- Azithromycine (US) : 500 mg / 24h

Faut-il associer ?

- Pas de démonstration formelle in vitro et cliniquement d'un bénéfice de l'addition de Rifampicine à :
 - Érythromycine : 7/20 (35%) versus 5/20 (25%)*
 - Autres macrolides et quinolones
- Association macrolide et quinolone
 - Synergie in vitro Clarithro ou Azithro + Lévo (nettement supérieur à Erythro + Lévo)

*Dourmon E et al. JAC 1990

Recommandations

- Afssaps (février 2002)
 - Gravité légère à modérée : macrolide ou fluoroquinolones
 - Gravité élevée et/ou immunodépression : association éventuelle au sein des 3 types de molécules suivantes :
 - Érythromycine, spiramycine (IV)
 - Fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévoﬂoxacine, ofloxacine)
 - Rifampicine
- IDSA guidelines 2003 update (Mandell et al. CID 2003)
 - Patients hospitalisés : azithromycine ou fluoroquinolone (moxifloxacine, gatifloxacine, lévoﬂoxacine)
 - Patients ne nécessitant pas l'hospitalisation
 - antibiotiques acceptables : érythromycine, doxycycline, azithromycine, clarithromycine ou fluoroquinolone

Combien de temps ?

- Classiquement (AFSSAPS) :
 - 14 à 21 jours chez l'immunocompétent
 - Jusqu'à 30 jours chez l'immunodéprimé ou dans les formes sévères
- Actuellement (IDSA et autres) :
 - 10 à 21 jours selon statut immunitaire, sévérité, délai de traitement et réponse initiale
 - Réduction possible à 5-8 jours pour Azithromycine et 7-10 jours pour Télithromycine (au moins pour formes non sévères)

Infections polymicrobiennes

- Soit d'emblée en particulier chez l'immunodéprimé
- Soit secondairement, en particulier en cas de ventilation mécanique

Antibiothérapie prophylactique

- Données parcellaires avec macrolides
- « un traitement prophylactique ne pourrait se concevoir que chez les seuls patients à très haut risque, en cas d'épidémie, après avis du CLIN et du Comité des antibiotiques » (AFSSAPS 2002)

Conclusion : en pratique

- Plusieurs contextes thérapeutiques :
 - PAC hors épidémie : traitement souvent probabiliste incluant la possibilité d'une légionellose (intérêt de la télichromycine et des quinolones à activité antipneumococcique)
 - Épidémie communautaire :
diagnostic = traitement spécifique
 - Légionellose nosocomiale
- Importance d'un diagnostic précoce pour un traitement adapté précoce

Conclusion : en pratique

- Les quinolones ont remplacé l'érythromycine
- Place éventuelle des macrolides récents ou kétolide ou azolide dans formes peu sévères ou en association aux quinolones dans formes sévères ou de l'immunodéprimé
- Durée de traitement de 10-14 jours suffisante dans beaucoup de cas.