

PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE

Fluoroquinolone antipneumococcique

La monothérapie est-elle possible ?

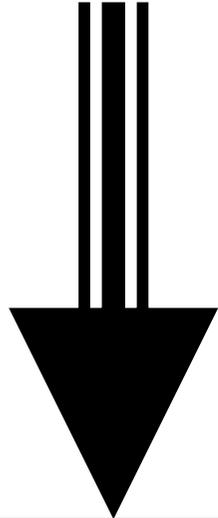
Jean-Pierre SOLLET

CH Victor DUPOUY

ARGENTEUIL



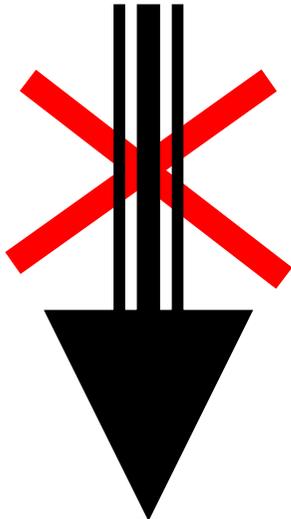
PD



Prescription

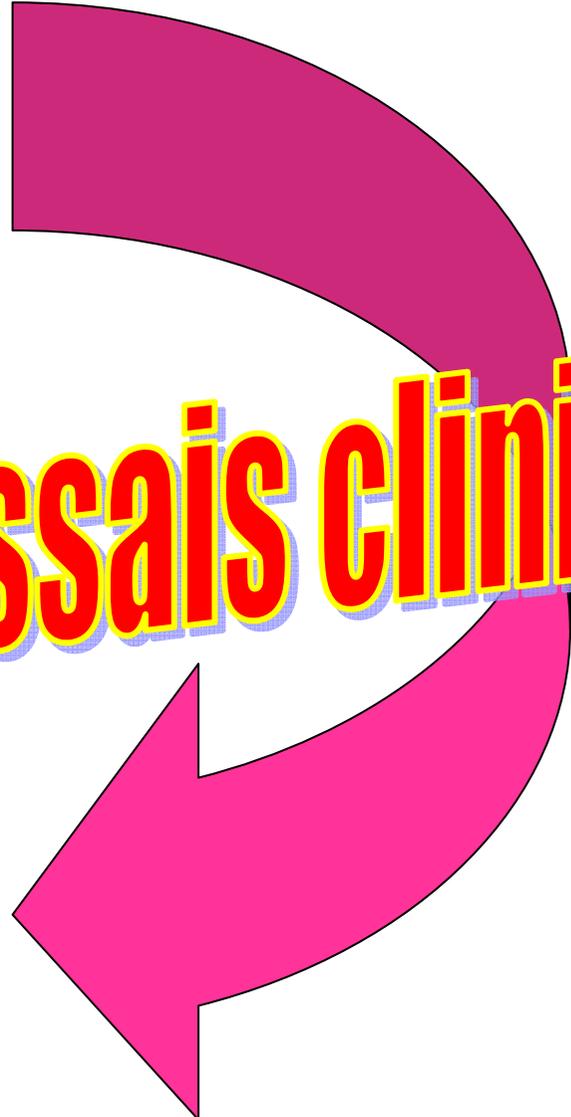


PD



Modèle animal

Essais cliniques



Prescription



PHARMACODYNAMIE: exemple de la moxifloxacine

Espèces naturellement résistantes :

- Aérobie à Gram - : *Pseudomonas aeruginosa*.

Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise $\geq 10\%$)

- Aérobie à Gram + : SARM
- Aérobie à Gram - : *E. cloacae**, *E. coli**, *Klebsiella oxytoca*.

Espèces habituellement sensibles :

- Aérobie à Gram + : **SASM**, *Streptococcus agalactiae* (groupe B), groupe de *Streptococcus milleri**, ***Streptococcus pneumoniae****, *Streptococcus pyogenes*
- Aérobie à Gram - : ***H. influenzae****, *H. para-influenzae**, *K. pneumoniae** (Souches productrices de BLSE habituellement résistantes aux FQ), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis**
- Anaérobies : *Fusobacterium* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Prevotella* spp.
- Autres : ***Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae****, *Coxiella burnetii*, ***Legionella pneumophila***, ***Mycoplasma pneumoniae****

*Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.

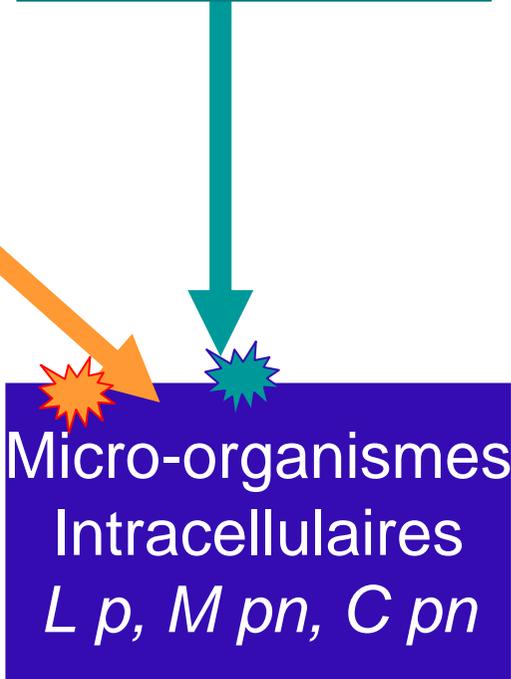
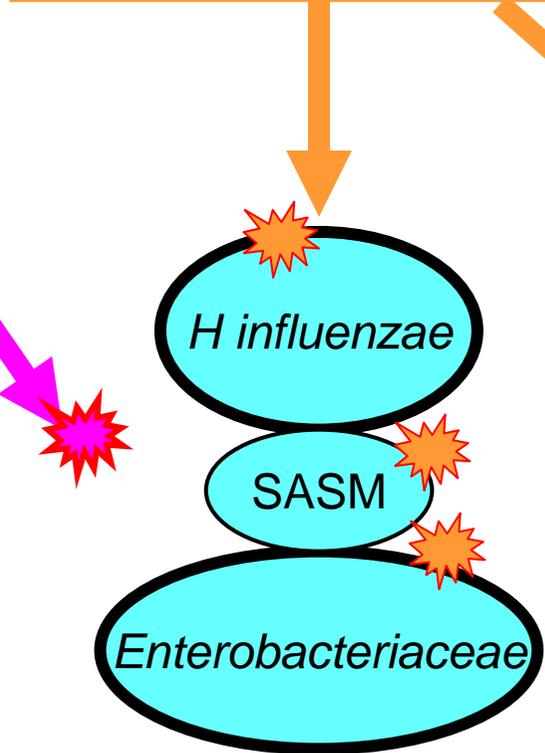
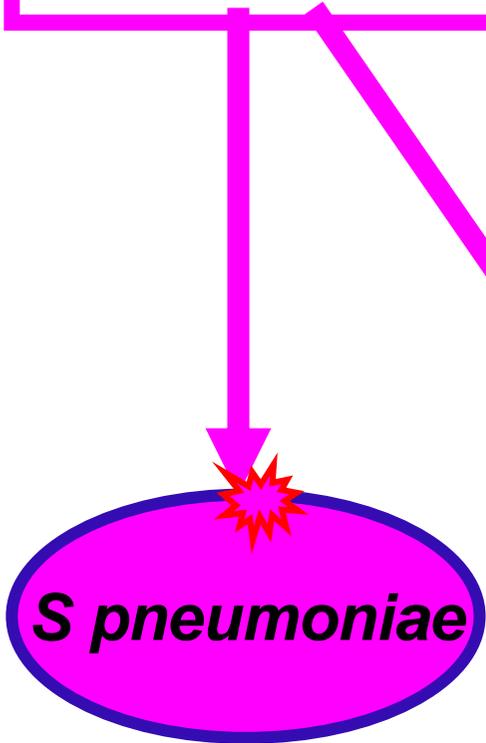


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

B-lactamines

Fluoroquinolones
(ciprofloxacin, ofloxacin)

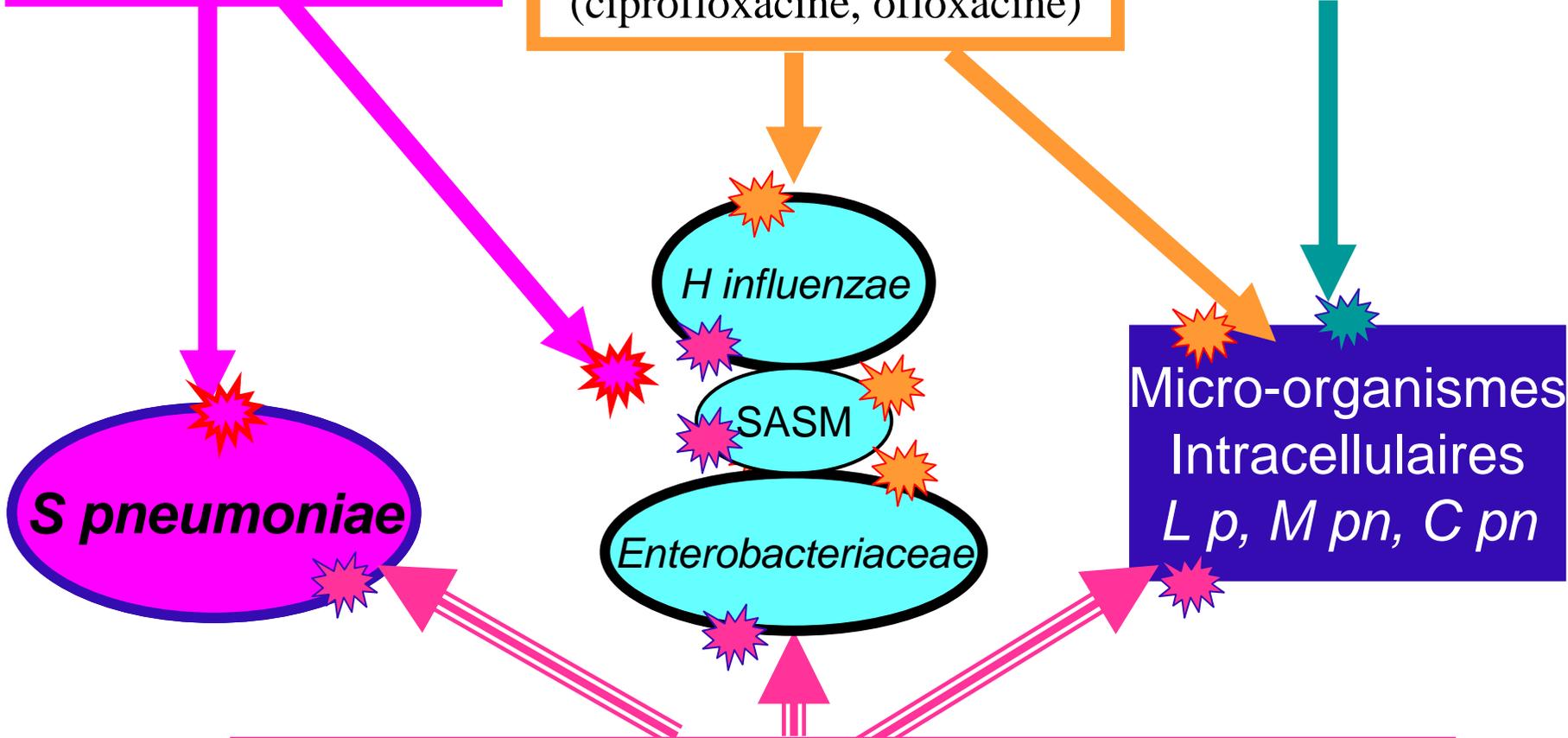
Macrolides



B-lactamines

Fluoroquinolones
(ciprofloxacin, ofloxacin)

Macrolides



**Fluoroquinolones
à activité antipneumococcique**



Deux études comparant une FQAP en monothérapie à une association au cours des PAC

- **Étude de O. LEROY** (*O. LEROY. Chest 2005;128;172-183*)
 - essai clinique ouvert comparant lévofloxacine IV vs association IV (ceftriaxone + ofloxacine)
 - chez des **patients admis en réanimation pour une PAC (*choc septique exclu*)**.

- **Étude MOTIV** (*A. TORRES. CID 2008; 46:1499–1509*)
 - essai clinique double aveugle comparant moxifloxacine IV vs association IV (céftriaxone + lévofloxacine)
 - chez des **patients hospitalisés ayant une PAC dont la sévérité est appréciée sur le « PSI » : III et IV - V ;**



CHEST®

Official publication of the American College of Chest Physicians

Comparison of Levofloxacin and Cefotaxime Combined With Ofloxacin for ICU Patients With Community-Acquired Pneumonia Who Do Not Require Vasopressors

Olivier Leroy, Pierre Saux, Jean-Pierre Bédos, Evelyne Caulin and for
the Levofloxacin Study Group

Chest 2005;128;172-183
DOI 10.1378/chest.128.1.172

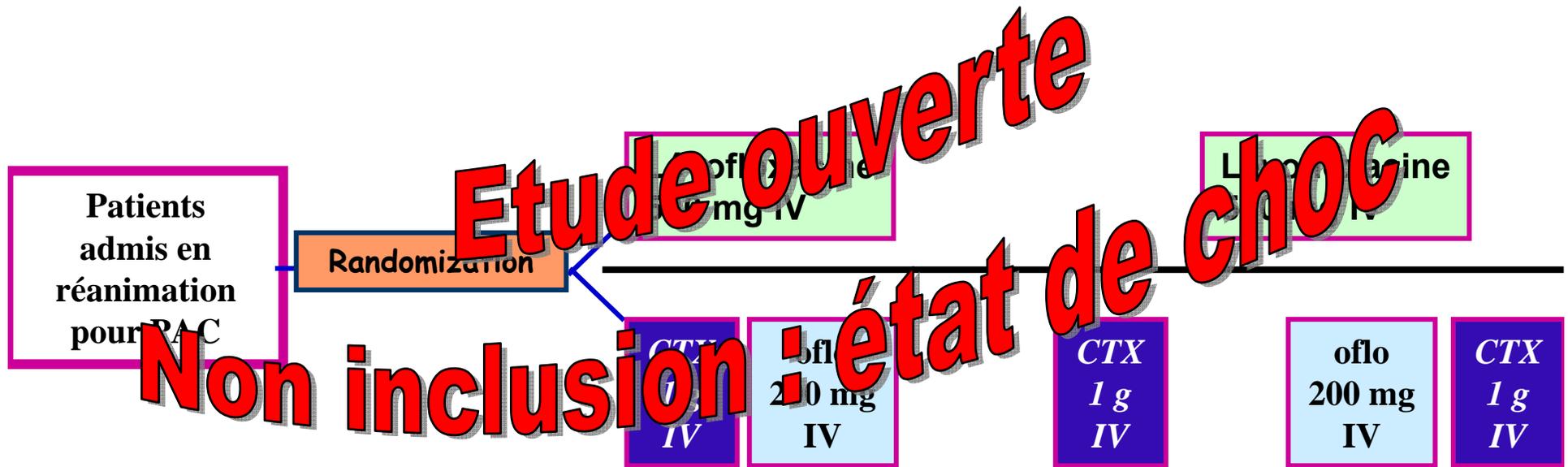
The online version of this article, along with updated information
and services can be found online on the World Wide Web at:

<http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/128/1/172>



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Design de l'étude LEVOLOXACINE en monothérapie vs CTX + ofloxacine



Relais oral possible pour ofloxacine ou lévofloxacine

Pas de lecture centralisée des RX

Centre : France - Centre Antibiologique du Sud



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Étude lévofloxacin vs CTX + ofloxacin

Caractéristiques de la population

Table 1—Baseline Characteristics of Patients*

Variables	mITT Population		PP Population	
	L Group (n = 149)	C + O Group (n = 159)	L Group (n = 115)	C + O Group (n = 132)
Age, yr	59.8 ± 17.4	59.5 ± 16.2	59.8 ± 17.4	59.8 ± 15.7
Gender, No.				
Men	105 (70.5)	107 (67.3)	99 (85.2)	87 (65.9)
Women	44 (29.5)	52 (32.7)	16 (14.0)	45 (34.1)
Weight, kg	71.3 ± 16.8	71.3 ± 16.8	71.3 ± 17.0	72.0 ± 17.3
Duration of symptoms before enrollment, d	4.2 ± 5.3	4.1 ± 3.9	4.2 ± 5.4	3.8 ± 3.0
Failure of prior antibiotic treatment	26 (17.4)	28 (17.6)	24 (20.8)	22 (16.7)
Temperature, °C	38.7 ± 0.9	38.7 ± 0.9	38.7 ± 0.9	38.7 ± 0.9
SAPS II	34.0 ± 15.6	33.9 ± 15.7	34.0 ± 15.6	33.3 ± 13.0
Multilobar involvement on CXR	107 (71.6)	109 (68.6)	103 (89.1)	87 (65.5)
ARDS	11 (7.4)	13 (8.2)	11 (9.5)	11 (8.3)
Mechanical ventilation	72 (48.3)	72 (45.3)	72 (62.2)	71 (53.8)
Comorbid conditions				
Age > 65 yr	73 (49.0)	68 (42.8)	67 (58.3)	57 (43.2)
Cardiac failure	18 (12.1)	13 (8.2)	16 (14.0)	12 (9.1)
Chronic respiratory failure	51 (34.2)	57 (35.8)	48 (41.7)	48 (36.4)
Diabetes mellitus	29 (19.5)	22 (13.8)	27 (23.5)	17 (12.9)
Neoplasm	8 (5.4)	7 (4.4)	8 (7.0)	5 (3.8)
Previous hospitalization < 6 mo	26 (17.4)	24 (15.1)	26 (22.6)	23 (17.4)

*Values given as mean ± SD or No. (%), unless otherwise indicated. CXR = chest x-ray.

Gravité évaluée par le SAPS II (34)
Pas de score PSI
Mortalité 17.5% vs 22.6%



Etude lévofloxacine vs CTX + ofloxacine

Données microbiologiques

Table 2—Microbiological Diagnosis of CAP*

Variables	mITT Population		PP Population	
	L Group (n = 149)	C + O Group (n = 159)	L Group (n = 139)	C + O Group (n = 132)
Unknown	67 (45.0)	73 (45.9)	63 (45.3)	61 (46.2)
Organisms recovered	95	106	89	89
<i>S pneumoniae</i>	39 (41.0)	41 (38.7)	37 (41.6)	37 (41.6)
<i>S aureus</i>	7 (7.4)	3 (2.8)	7 (7.9)	3 (3.4)
Other Gram-positive cocci†	17 (17.9)	18 (17.0)	13 (14.6)	16 (18.0)
Haemophilus spp	15 (15.8)	26 (24.5)	15 (16.9)	17 (19.1)
Enterobacteriaceae	8 (8.4)	8 (7.5)	8 (9.0)	7 (7.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	3 (3.2)	4 (3.8)	3 (3.4)	4 (4.5)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> or <i>psittaci</i>	3 (3.2)	2 (1.9)	3 (3.4)	1 (1.1)
Other pathogens‡	3 (3.2)	4 (3.8)	3 (3.4)	4 (4.5)

*Values given as No. (%).

†Streptococcus spp or Staphylococcus spp.

‡Acinetobacter spp, Corynebacterium spp, Moraxella spp (n = 3), *Neisseria meningitidis*, and *Neisseria* spp.

***S pneumoniae* isolé dans les hémocultures : 10 versus 15**



Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma 11

Etude lévofloxacine
Efficacité clinique au « test-of-cure »
(1 jour après la fin du traitement)

IC 95% -10.79% à 9.97%



**Lévofloxacine en monothérapie n'est pas inférieure
au comparateur : association CTX + OFLO**



Conclusion étude lévofloxacine

- **La lévofloxacine en monothérapie n'est pas inférieure à l'association β -lactamine + FQ chez les patients admis en réanimation pour une PAC sévère (évaluée sur SAPS, 52% VM)**
- **Pour le sous-groupe des patients nécessitant une ventilation mécanique cette conclusion ne peut être retenue. Ceux ayant un état de choc étaient exclus de l'étude,**
- **Les limites de l'étude**
 - **Étude ouverte,**
 - **Absence de comité d'évaluation clinique indépendant;**
 - **Absence d'analyse centralisée des radiographies;**
 - **Évaluation principale à J1 après l'arrêt du traitement.**



Moxifloxacin Monotherapy Is Effective in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia: The MOTIV Study—A Randomized Clinical Trial

(See the editorial commentary by Laterre on pages 1510–2)

Antoni Torres,¹ Javier Garau,² Pierre Arvis,³ Jean Carlet,⁴ Shurjeel Choudhri,⁵ Amar Kureishi,⁶ Marie-Aude Le Berre,³ Hartmut Lode,⁷ John Winter,⁸ and Robert C. Read,⁹ for the MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group^a

¹Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratòria, Institut Clínic del Torax, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Facultat de Medicina, Consorci CIBER del àrea de Enfermedades Respiratorias (CB06/06/0028), and ²Hospital Mútua de Terrassa, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³Bayer HealthCare, Puteaux, and ⁴Intensive Care Unit and Infectious Diseases Department, Fondation-Hôpital Saint-Joseph, Paris, France; ⁵Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Toronto, Canada; ⁶Bayer HealthCare Company, Beijing, People's Republic of China; ⁷Institute for Clinical Pharmacology, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, Germany; and ⁸Department of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, and ⁹Section of Infection, Immunity and Inflammation, Sheffield University Medical School, Sheffield, United Kingdom



Design de l'étude MOTIV

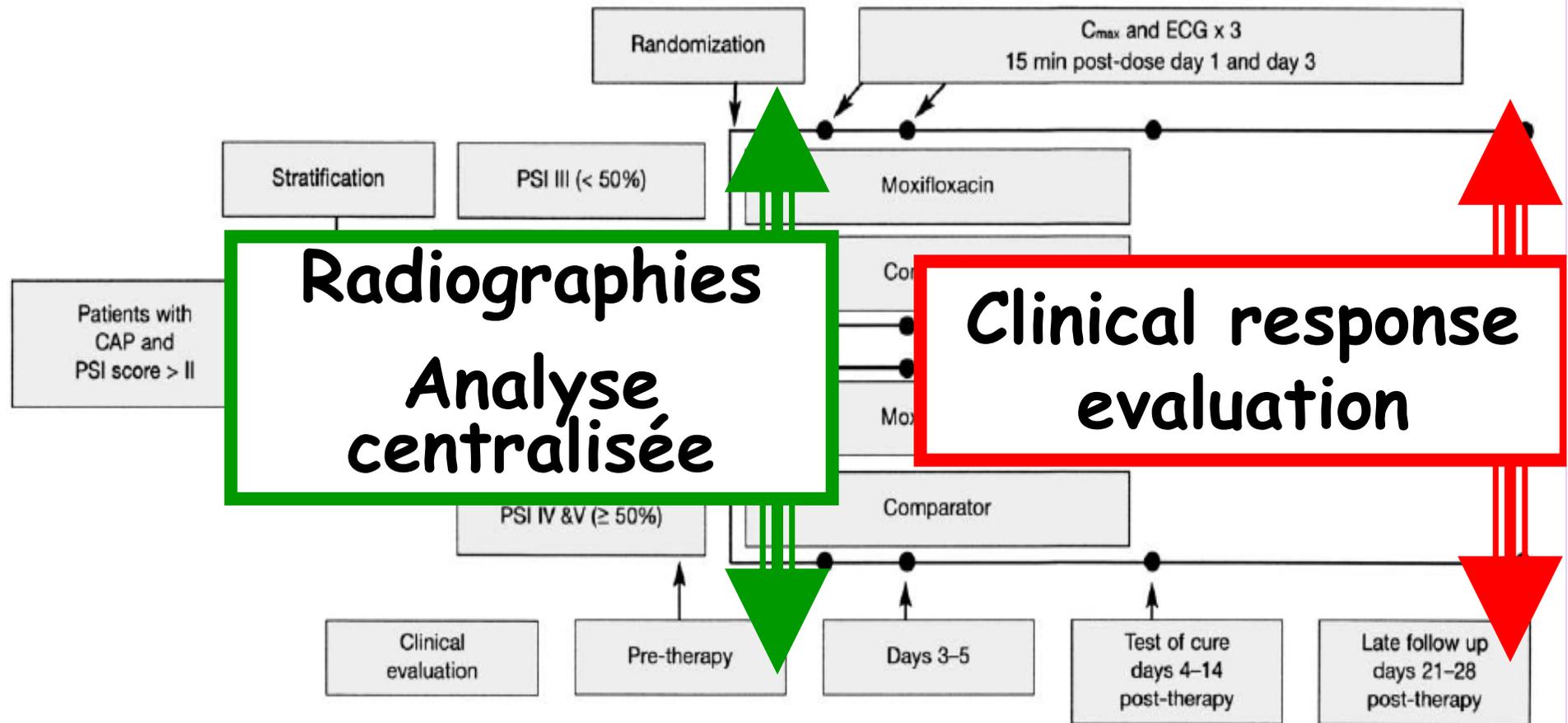
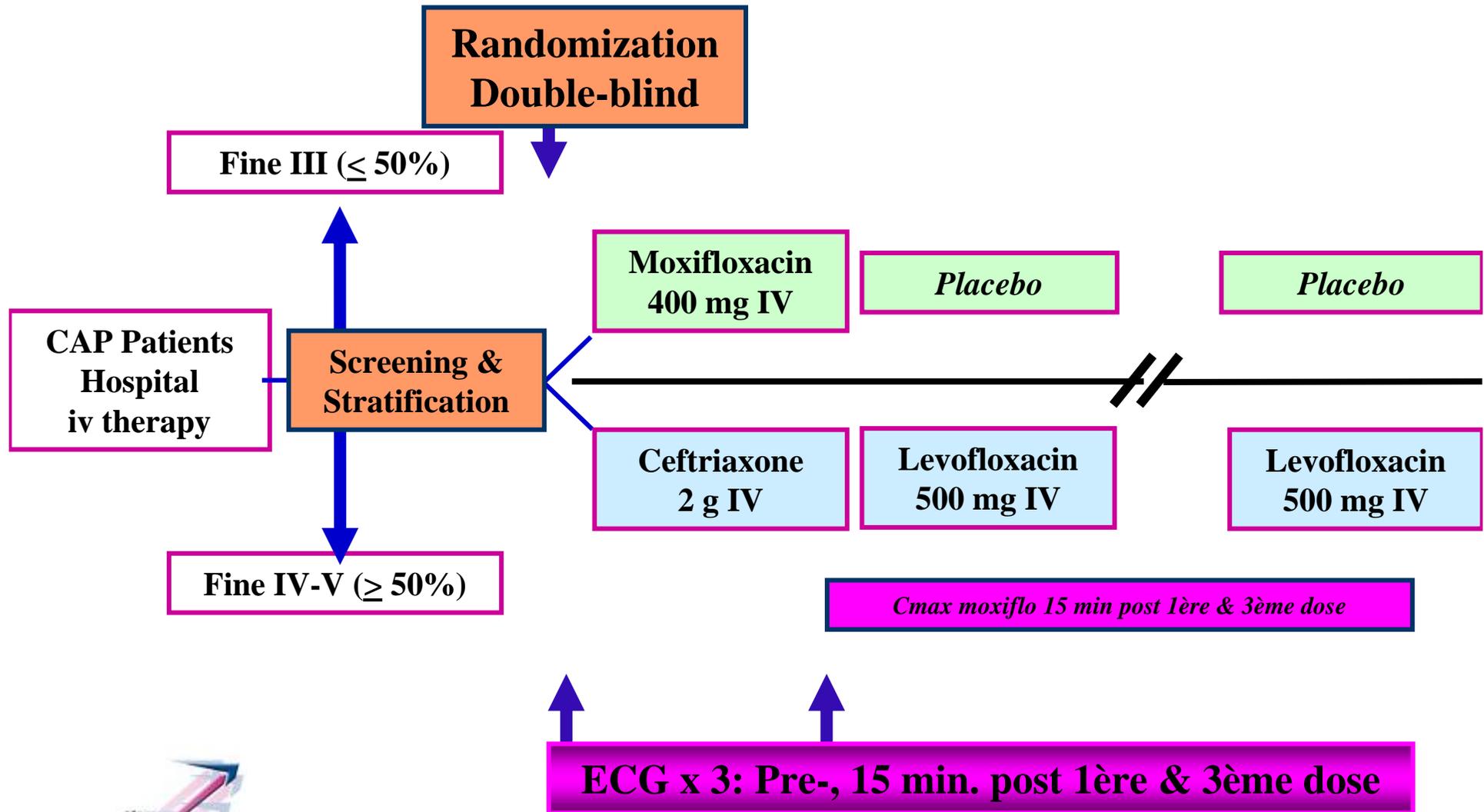


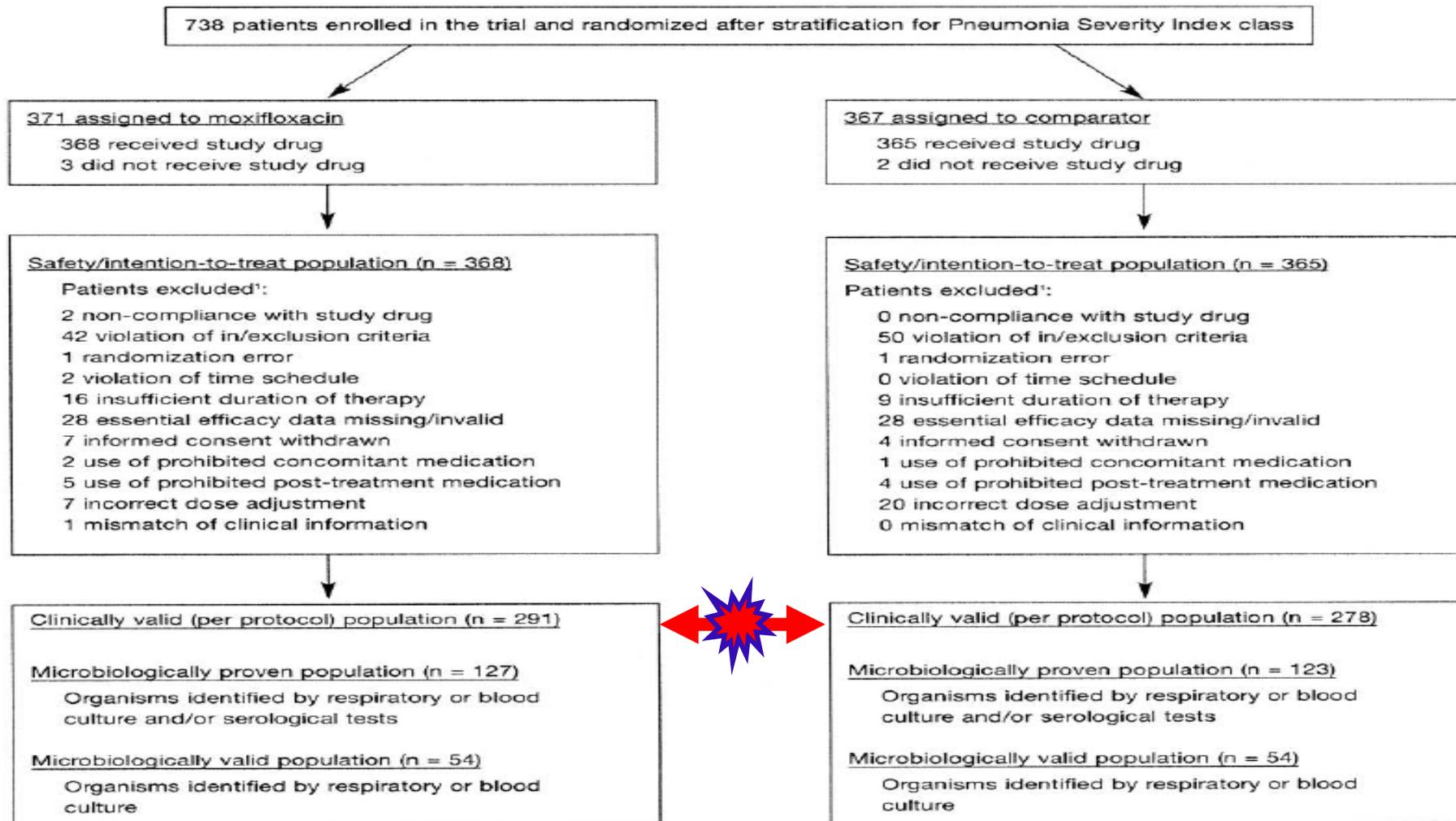
Figure 1. Overview of design for the MOxifloxacin Treatment IV (MOTIV) study. CAP, community-acquired pneumonia; C_{max}, maximum concentration; ECG, electrocardiograph; PSI, Pneumonia Severity Index.



Design de l'étude MOTIV



Design de l'étude MOTIV



1. Some patients were excluded from the analysis for more than one reason

Figure 2. Patient disposition in the MOxifloxacin Treatment IV (MOTIV) study



Etude MOTIV

Caractéristiques de la population

Characteristic	Moxifloxacin arm (n = 291)	Comparator arm (n = 278)	P ^a
Male sex	191 (65.6)	164 (59.0)	.099
Age, years			
Mean ± SD	66.0 ± 16.2	64.8 ± 16.7	.397
Range	19.0–100.0	18.0–101.0	
≥65 years	182 (62.5)	161 (57.9)	
≥75 years	105 (36.1)	88 (31.7)	
Nursing home resident	1 (0.3)	6 (2.2)	
Comorbidity ^b			
Cardiac disorder			
Any	89 (30.6)	90 (32.4)	
Supraventricular arrhythmias	27 (9.3)	21 (7.6)	
Respiratory disorder			
Any	105 (36.1)	90 (32.4)	
Bronchial obstruction	91 (31.3)	76 (27.3)	
Diabetes mellitus	56 (19.2)	52 (18.7)	
Renal failure and impairment	20 (6.9)	25 (9.0)	
Duration of symptoms prior to study entry, days			
0–4	162 (55.7)	163 (58.6)	.804
5–7	84 (28.9)	74 (26.6)	
>7	45 (15.5)	41 (14.7)	
Mean ± SD	5.0 ± 3.5	4.6 ± 2.8	
Range	1.0–34.0	1.0–16.0	
Previous systemic antimicrobial treatment			
Yes	114 (39.2)	110 (39.6)	.924
No	177 (60.8)	168 (60.4)	
Failure of previous systemic antimicrobial treatment	39 (13.4)	40 (14.4)	.734
Pneumonia Severity Index score			
III	122 (41.9)	111 (39.9)	
IV	138 (47.4)	134 (48.2)	
V	31 (10.7)	33 (11.9)	
IV/V	169 (58.1)	167 (60.1)	
Hypoxia ^c	161 (55.3)	143 (51.4)	
ICU admission	25 (8.6)	30 (10.8)	



Etude MOTIV

Mortalité (ITT safety population) selon la classe PSI score

Mortality by PSI category	Moxifloxacin arm (n = 368)	Comparator arm (n = 365)	p ^a
PSI III–V			
30-day mortality	18/364 (4.9)	12/357 (3.4)	.258
72-h mortality	6/364 (1.6)	2/357 (0.6)	.147
PSI III			
30-day mortality	1/150 (0.7)	2/142 (1.4)	.614
72-hour mortality	0/150 (0)	0/142 (0)	
PSI IV			
30-day mortality	10/171 (5.8)	5/172 (2.9)	.199
72-hour mortality	2/171 (1.2)	0/172 (0)	.248
PSI V			
30-day mortality	7/43 (16.3)	5/43 (11.6)	.757
72-hour mortality	4/43 (9.3)	2/43 (4.7)	.676

III	2.8%
IV	8.2%
V	29.2%

Fine et coll. (New. Engl. J. Med 1997)



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Etude MOTIV

Données microbiologiques

Bactériémie à *S. pneumoniae*

- Moxifloxacine n = 14,
- Comparateur n = 21

Table 4. Baseline microbiologic data for microbiologically documented cases and microbiologically valid cases.

Population	No. (%) of patients	
	Moxifloxacin arm (n = 291)	Comparator arm (n = 278)
Population with microbiologically documented CAP ^a		
All	127 (43.6)	123 (44.2)
Infection with 1 organism	108 (37.1)	101 (36.3)
Infection with ≥2 organisms	19 (6.5)	22 (7.9)
Pneumococcal pneumonia	77 (26.5)	85 (30.6)
Pneumonia due to atypical organisms ^b	41 (14.1)	45 (16.2)
Population with microbiologically valid CAP		
All	54 (18.6)	54 (19.4)
Respiratory	43 (14.8)	36 (12.9)
Blood	20 (6.9)	24 (8.6)
Gram-positive aerobic organisms		
All	37 (12.7)	47 (16.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32 (11.0)	45 (16.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (2.1)	2 (0.7)
Gram-negative aerobic organisms ^c		
All	20 (6.9)	10 (3.6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (3.4)	8 (2.9)
Enterobacteriaceae	10 (3.4)	2 (0.7)
Other Gram-negative organisms	1 (0.3)	0 (0)



Etude MOTIV

Résultats dans les différentes populations

Patient subgroup	Proportion of patients (%)		
	Moxifloxacin arm	Comparator arm	95% CI
Intent-to-treat population	293/368 (79.6)	306/365 (83.8)	-9.7 to 1.4
Per-protocol population, by PSI			
All	253/291 (86.9)	250/278 (89.9)	-8.1 to 2.2
PSI III	110/122 (90.2)	105/111 (94.6)	-11.6 to 1.9
PSI IV	120/138 (87.0)	120/134 (89.6)	-9.3 to 5.6
PSI V	23/31 (74.2)	25/33 (75.8)	-23.2 to 21.1
PSI IV/V	143/169 (84.6)	145/167 (86.8)	-9.0 to 5.8
Patients with microbiologically documented CAP			
All	114/127 (89.8)	110/123 (89.4)	-6.2 to 8.3
Pneumonia due to atypical organisms ^a	39/41 (95.1)	41/45 (91.1)	-8.3 to 14.1
Pneumococcal pneumonia ^b	69/77 (89.6)	74/85 (87.1)	-9.1 to 10.1
Patients with microbiologically valid CAP			
All	45/54 (83.3)	46/54 (85.2)	-15.4 to 11.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> -positive culture ^c	27/32 (84.4)	38/45 (84.4)	-20.0 to 12.0
Bacteremia (due to any organism)	15/20 (75.0)	18/24 (75.0)	-40.3 to 24.8



Etude MOTIV

Tolérance



MedDRA classification of adverse event	No. (%) of patients		P ^a
	Moxifloxacin arm (n = 368)	Comparator arm (n = 365)	
Treatment-emergent adverse events (any event)	208 (56.5)	193 (52.9)	.36
Blood and lymphatic system disorders			
All	16 (4.3)	18 (4.9)	.71
Anemia	10 (2.7)	8 (2.2)	
Cardiac disorders			
All	25 (6.8)	25 (6.8)	.98
Atrial fibrillation	6 (1.6)	8 (2.2)	
Gastrointestinal disorders			
All	57 (15.5)	55 (15.1)	.87
Diarrhea	31 (8.4)	15 (4.1)	
Constipation	10 (2.7)	12 (3.3)	
Nausea	9 (2.4)	9 (2.5)	
General/administration site conditions			
All	20 (5.4)	21 (5.8)	.85
Pyrexia	8 (2.2)	4 (1.1)	
Infections and infestations			
All	54 (14.7)	48 (13.2)	.55
Pneumonia	12 (3.3)	4 (1.1)	
Oral candidiasis	5 (1.4)	10 (2.7)	
Investigations			
All	60 (16.3)	56 (15.3)	.72
Elevated alanine aminotransferase level	11 (3.0)	20 (5.5)	
Elevated aspartate aminotransferase level	10 (2.7)	19 (5.2)	
Elevated platelet count	8 (2.2)	10 (2.7)	
Prolongation of electrocardiogram QT _c interval	8 (2.2)	7 (1.9)	
Metabolism and nutrition disorders			
All	23 (6.3)	23 (6.3)	.98
Hypokalemia	8 (2.2)	8 (2.2)	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (3.5)	8 (2.2)	.28
Nervous system disorders	14 (3.8)	12 (3.3)	.71
Psychiatric disorders	19 (5.2)	15 (4.1)	.50
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
All	38 (10.3)	43 (11.8)	.53
Pleural effusion	10 (2.7)	10 (2.7)	
Acute respiratory failure	8 (2.2)	3 (0.8)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (3.3)	10 (2.7)	.69
Vascular disorders			
All	23 (6.3)	15 (4.1)	.19
Phlebitis	11 (3.0)	7 (1.9)	

NOTE MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT_c, heart rate-corrected QT interval.

^a By χ^2 test.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Conclusions de l'étude MOTIV

- **Les patients n'étaient pas hospitalisés en réanimation.**
 - Il n'y a pas de résultats spécifiques pour ce sous-groupe, les auteurs le précisent clairement.
- **Il s'agit de patients ayant une PAC et nécessitant une hospitalisation:**
 - Stratification à l'inclusion pour avoir 50% de classe III et 50% de classe IV et V;
 - Cette étude a confirmé l'une des recommandations de la SPILF sur la monothérapie au cours des PAC nécessitant une hospitalisation (voie IV)



Conclusions de l'étude MOTIV

● Rigueur de l'étude MOTIV

- Double aveugle,
- Diagnostic : évaluation radiologique indépendante
- Efficacité : évaluation par comité clinique indépendant
- Tolérance : étude du QTc, ECGs avant et après perfusion de moxifloxacin (J1 et J3) et dans le bras comparateur avant et après injection de ceftriaxone

● Limites de l'évaluation des PAC sévères:

- L'idéal : patients en réanimation avec hypoxémie sévère (intubation et ventilation mécanique) et/ou en état de choc ; avec une mortalité de 25% (cf Fine).
- Délai de l'antibiothérapie 4h à 6h : **impossibilité de respecter ce délai** dans une étude en double aveugle avec consentement éclairé.
- Différencier la sévérité à l'inclusion de celle au 2^{ème} et 3^{ème} jour de traitement (données non disponibles)



**Autres études
comparant
la moxifloxacine en monothérapie
à des associations**

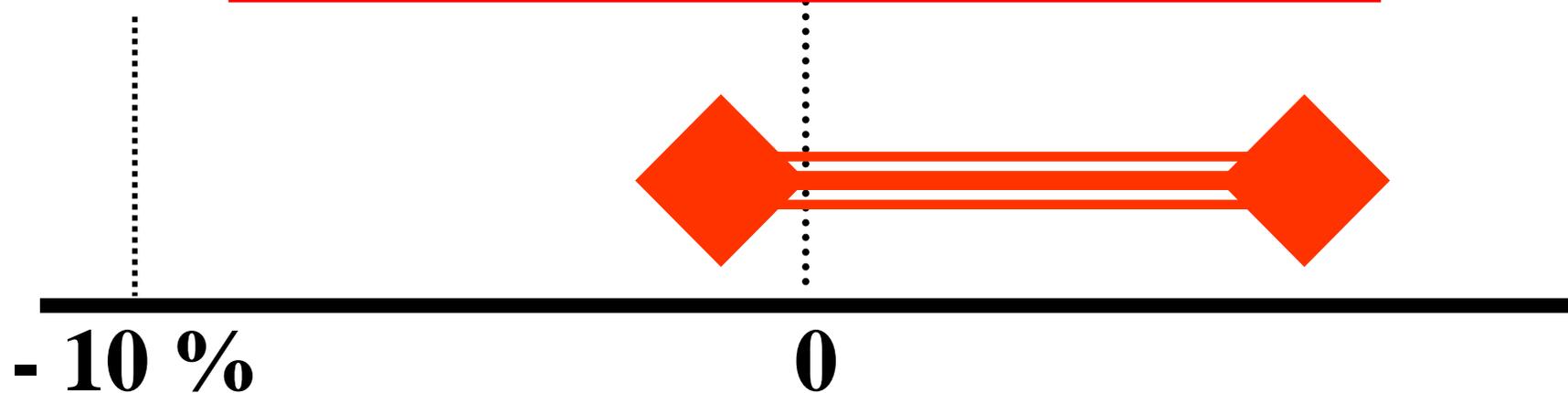


Etude IZIPAC

Moxifloxacine PO cs AAC + roxithromycine PO

au cours des PAC avec au moins un facteur de risque

IC 95% -3,0 à 13,7 %



Résultat clinique dans population ITT :

- moxifloxacine : 83,0% (142/171);
- comparateur : 77,7% (136/175)

**La moxifloxacine n'est pas inférieure au comparateur
(association AAClav + macrolide)**

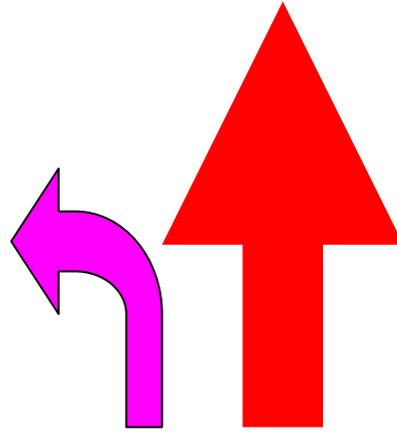


PAC bactériémique à pneumocoque

Le débat reste ouvert

- absence d'étude randomisée « monothérapie vs association »
- **Étude controversée** (LM Baddour. Am J Respir Critic care Med. 2004; 170: 440.)
 - Mortalité « précoce J3 » PAC « sévère » (APACHE II ou Pitt score) :
 - Monothérapie 50% vs association 12 % !!!!
 - Absence de précision sur les modalités de prise en charge;
 - association très variable.
- Impact clinique de l'effet in vitro « immunomodulateur » des macrolides ?
- **Le plus important**
 - Rapidité du diagnostic et du délai de l'antibiothérapie,
 - Qualité de la surveillance : évolution des signes de gravité





PAC : dynamique de la gravité de J0 à J3



PAC

Quelles recommandations ?





ELSEVIER

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 235–244

Médecine et
maladies infectieuses

<http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/>

XV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse



Prise en charge des infections des voies respiratoires basses
de l'adulte immunocompétent[☆]

Texte court

Mercredi 15 mars 2006



Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma 32

PAC : recommandations antibiothérapie probabiliste patients non sévères hospitalisés

Antibiothérapie probabiliste des PAC non sévères hospitalisées (SAU, service de médecine)			
Arguments en faveur du pneumocoque		Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 ^{er} choix	Si échec β-lactamine à 48 h
Sujets jeunes <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g × 3/j PO/perfusion i.v.	amoxicilline 1 g × 3/j PO/perf i.v. Ou pristinamycine 1 g × 3/j PO Ou télithromycine 800 mg/j PO	Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine
Sujets âgés <i>sans comorbidité</i>	amoxicilline 1 g × 3/j PO/perfusion i.v.	amoxicilline ac. clav. 1 g × 3/j PO/perf i.v. Ou céfotaxime 1 g × 3/j perf i.v. Ou ceftriaxone 1 g/j i.v. Ou FQAP (lévofloxacine 500 mg × 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine
Sujets avec comorbidité (s)	amoxicilline 1 g × 3/j PO/perfusion i.v.	amoxicilline ac. clav. 1 g × 3/j perf i.v. Ou céfotaxime 1 g × 3/j perf i.v. Ou ceftriaxone 1 g/j i.v. Ou FQAP (lévofloxacine 500 mg × 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide Ou substitution par télithromycine ou pristinamycine



PAC : recommandations antibiothérapie probabiliste

Patients sévères admis en réanimation

Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères
(Unités de soins intensifs ou réanimation)

1^{er} choix

Sujets jeunes <i>sans comorbidité</i>	(céfotaxime 1-2 g × 3/j perf i.v. ou ceftriaxone 1-2 g/j i.v.)
	plus (macrolide i.v. ou FQAP i.v. : levofloxacine 500 mg 2/j i.v.)
Sujets âgés <i>sans comorbidité</i>	(céfotaxime 1-2 g × 3/j perf i.v. ou ceftriaxone 1-2 g/j i.v.)
	plus FQAP (lévofloxacine 500 mg × 2/j i.v.)
Sujets <i>avec comorbidité (s)</i>	(céfotaxime 1-2 g × 3/j perf i.v. ou ceftriaxone 1-2 g/j i.v.)
	plus FQAP (lévofloxacine 500 mg × 2/j i.v.)
Sujets <i>avec comorbidité (s)</i>	si suspicion de pyocyanique :
	(pipéracilline-tazobactam 4 g × 3/j i.v. ou céfépime 2 g × 2/j i.v. ou imipénème 1 g × 3/j i.v.)
	en association avec
	un aminoside
et	un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolide ou fluoroquinolone)



Conclusions

- **Au cours des PAC sévères** (patients admis en réanimation)
 - le traitement probabiliste **initial** recommandé est une **association**
 - Le débat sur la monothérapie reste ouvert
- **Définition de la PAC sévère :**
 - La gravité liée à la pneumonie elle-même (évaluation par les critères modifiés de l'ATS)
 - La gravité liée à la maladie sous-jacente (limites du PSI score « Fine »)
- **Nécessité des données sur la pharmacocinétique des antibiotiques au cours des états septiques graves.**
- **Extrême difficulté des études cliniques chez les patients ayant une PAC sévère** (ventilation mécanique et/ou état de choc) ;
 - critère de jugement « mortalité »?



Conclusions

Place des fluoroquinolones antipneumococciques

- **Monothérapie** : PAC chez patients âgés hospitalisés +/-comorbidité, sans argument en faveur du pneumocoque (Recommandations de la SPILF)
- **Association aux β -lactamines** : PAC sévère (réanimation)
- **PAC** bactériémiques à *S pneumoniae* : débat « ouvert » sur l'efficacité de l'association avec deux molécules actives;
- **Tenir compte de**
 - L'évolution des résistances de *S pneumoniae* aux FQ
 - CNRP résistance 0,4%
 - Si deux mutations (*parC* et *gyrA*) : toute la classe des FQ est touchée
 - *Les FQ antipneumococciques ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu un traitement par une FQ, quelle qu'en soit l'indication, depuis moins de trois mois (Recommandation de grade A SPILF).*
- **Tolérance** : bien respecter les contre-indications et les mises en garde (interférence avec traitements modifiant le QTc)



Conclusions : prise en charge des PAC

- **Rapidité du diagnostic**
- **Choix des antibiotiques**
- **Délai d'administration des antibiotiques**
 - Dans les 4 heures de l'admission
- **Qualité de la surveillance des 3 premiers jours**
 - Réévaluation régulière de la gravité sur des critères simples

