

## Utilization of macrolides State of the art 2022 Spilf and GPIIP

## Utilisation des macrolides Etat de l'art 2022 Spilf et GPIIP

Stahl JP<sup>1</sup>, Castan B<sup>2</sup>, Bonnet E<sup>3</sup>, Bru JP<sup>4</sup>, Cohen R<sup>5</sup>, Diamantis S<sup>6</sup>, Faye A<sup>7</sup>, Hitoto H<sup>8</sup>, Issa N<sup>9</sup>, Lesprit P<sup>10</sup>, Maulin L<sup>11</sup>, Poitrenaud D<sup>12</sup>, Raymond J<sup>13</sup>, Strady C<sup>14</sup>, Varon E<sup>15</sup>, Verdon R<sup>16</sup>, Vuotto F<sup>17</sup>, Welker Y<sup>18</sup>, Gauzit R<sup>19</sup>

1. Infectiologie, Université Grenoble Alpes, 38700, La Tronche, France
2. Maladies infectieuses et tropicales, CHG, 24000 Périgueux, France
3. Équipe Mobile d'Infectiologie. Hôpital Joseph Ducuing, Clinique Pasteur. 31300, Toulouse
4. Maladies Infectieuses, CH Annecy Genevois, 74374 Pringy, France
5. Unité petits nourrissons, CHI, 94000 Créteil, France
6. Maladies Infectieuses et Tropicales, groupe hospitalier Sud Ile de France, 77000 Melun, France
7. Pédiatrie Générale et maladies infectieuses, Hôpital Robert Debré, APHP, 75019 Paris et Université de Paris
8. Maladies Infectieuses et Tropicales, CH, 72037 Le Mans, France
9. Réanimation médicale et maladies infectieuses, Hôpital Saint André, CHU, 33000, Bordeaux
10. Unité transversale d'hygiène et d'infectiologie, Service de Biologie Clinique, Hôpital Foch, 92150, Suresnes, France
11. Maladies Infectieuses et tropicales, CHIAP, 13616 Aix en Provence, France
12. Unité fonctionnelle d'Infectiologie Régionale, CH Ajaccio, 20303 Ajaccio, France
13. Bactériologie, Centre Hospitalier Bicêtre, 94270 Kremlin- Bicêtre, France
14. Cabinet d'infectiologie, Groupe Courlancy, 51100 Reims, France
15. Laboratoire de Biologie Médicale et Centre National de Référence des Pneumocoques, CHIC, 94000 Créteil, France.
16. Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU, 14033 Caen ; Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne (GRAM 2.0), Normandie Univ, UNICAEN, UNIROUEN, GRAM 2.0, 14000 Caen, France
17. Maladies Infectieuses, CHU, Hôpital Huriez, 59 000 Lille, France
18. Maladies Infectieuses, CHI, 78100 Saint Germain en Laye, France
19. Infectiologie transversale, CHU Cochin, APHP, 75014 Paris, France

**Corresponding author:** Rémy Gauzit (remy.gauzit@aphp.fr)

All authors declare having **no conflict of interest** in the topic

Keywords: macrolides, azithromycin, clarithromycin, spiramycin, antibiotic stewardship

Mots clés : macrolides, azithromycine, clarithromycine, spiramycine, bon usage des antibiotiques

The SPILF recommendation group has been mandated by this scientific society to carry out an update (MAP, in French) on macrolides. Guidelines on their role in the therapeutic arsenal are lacking; our update is also justified by the scheduled discontinuation in the very near future of josamycin provisioning in France.

Based on a large-scale review of the literature, the present update does not take into consideration either the use of synergistic drugs (pristinamycin and clindamycine) or the immunomodulatory effect of macrolides.

Were the josamycin presentation to be remarketed, a new update would be carried out, particularly with regard to its pediatric indications.

## 1. Pharmacology

Macrolides are polyketides (Fig 1), many of which present antibiotic properties. They belong to the class of antibiotics known as MLS: Macrolides – Lincosamides – Streptogramins.

**Figure 1** : Polykétides and macrolides



Discovered more than 65 years ago, erythromycin has been clinically utilized since the 1950s. The second-generation macrolides (clarithromycin, roxithromycin and azithromycin), which are improved in terms of their pharmacokinetic properties, tolerance and administration, were developed during the 1980s. Over the course of 30 years, macrolide use has been profoundly transformed, and numerous molecules in this family are no longer available. Due to the resistance level of pneumococci and, with fluctuations over time, of

that of group 2A streptococci, their role as probabilistic antibiotherapy in the treatment of respiratory infections has been lessened. Their role as an alternative has also been reduced due to enhanced understanding of real or supposed allergies to penicillin, which has been supplemented by C2G and C3G oral drops. So it is that in France, since 2009, the number of macrolide prescriptions, especially for children, has decreased by more than 30% (1).

At present, macrolides remain indicated for respiratory tract infections caused by atypical bacteria, sexually transmitted diseases, and gastrointestinal infections with *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* and *Salmonella spp*, and are still among the most frequently prescribed classes of antibiotics throughout the world.

### 1.1 Structure

Macrolides have a nucleus composed of a macrolactone ring, of which the commercialized molecules contain 14 to 16 atoms: 14 atoms for erythromycin, roxithromycin and clarithromycin, 15 for azithromycin and 16 for josamycin. The lateral chains attached to the macrolactone rings add a number of pharmacological properties. Two specific sugar residues are generally associated with ring positions C3 and C5 (2, 3).

### 1.2 Modes of action

Macrolides inhibit protein syntheses by fixation to the 50S subunit of bacterial ribosomes. Recent structural, biochemical and genomic studies have shown that through fixation to the regulatory regions of peptide synthesis, macrolides function as highly selective modulators of the latter, capable according to their structure and peptide synthesis sequence of selectively inhibiting the translation of some cellular proteins; once associated with a macrolide, the ribosome is unable to polymerize amino acid sequences characterized by specific motifs (4).

### 1.3 Pharmacokinetics - Pharmacodynamics

With the exception of erythromycin, which is unstable in an acidic medium, their absorption is not influenced by diet. With the exceptions of roxithromycin and azithromycin, which are weakly mobilized, they metabolize hepatically, and their elimination is essentially biliary (unchanged form and/or metabolites).

Their hepatic metabolism by cytochrome P450 CYP3A4 and their status as enzyme inhibitors (erythromycin and clarithromycin +++ ) generate numerous drug interactions.

They can be classified according to duration of action in three groups (5) (see table 1).

**Table 1.**

Short serum half-life ≤ 2 h	Medium serum half-life 4 to 10 h	Long serum half-life > 48 h
Erythromycin	Roxithromycin	Azithromycin
Josamycin	Spiramycin	
	Clarithromycin	

### 1.4 Toxicity

The most frequently encountered adverse effects are nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea. The abdominal symptoms are largely due to the fact that macrolides are motilin agonists. These adverse effects may be compounded by their activity in parts of the

intestinal microbiota, which entail a risk of disequilibrium that is increased by high concentrations of macrolides, which are present in an azithromycin due to its long half-life.

As for the other adverse effects, prolongation of the QT interval may occur, entailing a heightened risk of abnormal heart rhythm (TDP), ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. The highest risk is observed with erythromycin, and the lowest with azithromycin. It is of paramount importance to strictly monitor patients presenting with cardiac disorders and those undergoing anti-arrhythmic treatment or taking medicines known to provoke interactions.

Recent studies have also shown macrolide use to be correlated with neurosensory hearing loss or tinnitus. While in most cases these phenomena can be counteracted on drug discontinuation, other cases indeed lead to irreversible neurosensory hearing loss, even at the recommended doses (6).

In pregnant women, erythromycin may provoke hepatotoxicity. Moreover, macrolides heighten the risk of neonatal pyloric stenosis (7).

### **1.5 The mechanisms of macrolide resistance**

The spectrum of macrolide activity includes gram-positive bacteria, gram-negative cocci as well as gram-negative anaerobes and bacilli: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, intracellular bacteria (*Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *Rickettsia*), and *Mycobacterium* (clarithromycin). Given their means of action, they are considered as bacteriostatic; that said, their bactericidal effect has been demonstrated on streptococci.

Three types of mechanisms explain the acquired resistance in bacteria to macrolides.

a) **Modification of the ribosomal target** leads to reduced affinity of the macrolides with their binding site.

- **By methylation** associated with acquisition of a plasmid-borne or transposon-borne *erm* (erythromycin ribosome methylase) gene encoding a methylase ensuring post-transcriptional mono- or di-methylation of RNAr23S at a single site (adenine 2058), essential point of contact for all classes of MLS antibiotics. The conferred resistance is crossed with the macrolides, lincosamides and B streptogramin (phenotype MLS<sub>B</sub>). There exist no less than thirty classes of *erm* genes; they are more or less specific to a given bacterial genre. Their level of resistance depends on the level of methylation, in staphylococci, *ermA* and *ermC* are responsible for a high level of resistance by di-methylation, while *ermB* is responsible for mono- or di-methylation and is widespread in streptococci and enterococci, conferring either a low or a high level of resistance (erythromycin MIC between 8 and >256 mg/L). Synthesis of a methylase can be constitutive or inducible, in which case it occurs only in the presence of an “inducing” macrolide. An attenuator of the *erm* genes contains a peptide leader, co-transcribed with *erm* in a single messenger RNA, which forms a hairpin structure sequestering the initiation of methylation sequencing but not that of the peptide leader, which is the only sequencing to be translated. When macrolide concentrations in the peptide exit tunnel are weak, translation of the peptide leader is interrupted, leading to rearrangement of the messenger RNA and unmasking of the initiation sequences, finally enabling translation of the methylase. Induction strength depends on the structure of the macrolide and on the structure of the attenuator accompanying the *erm* gene. The levels of conferred resistance are elevated and

variable. Constitutive production of methylase is more often than not associated with the presence of deletions in the attenuator.

- **By ribosomal mutation**, either on RNAr23S (positions 2058, 2059 or 2062) or in ribosomal proteins L4 or L22, which border the exit tunnel of the synthesizing peptides.
- b) By the production of macrolide-inactivating enzymes.** This mechanism is more specific insofar as a given enzyme only modifies similarly structured molecules. Erythromycin can be inactivated by esterase (*ere* genes) or phosphoesterases (*mph* genes). These genes are mainly present in enterobacteria.
- c) By active efflux** through the multidrug resistance pumps found in gram-positive bacteria, employing as an energy vector either the ATP synthase (*msrA* gene in staphylococci) or proton motive force (*mef* gene in streptococci). Conferred resistance is weak (erythromycin MIC between 1 and 32 mg/L), and it is limited to macrolides with a nucleus of 14 or 15 atoms: erythromycin, roxithromycin, clarithromycin and azithromycin (Phenotype M) (3).

### 1.6 The epidemiology of resistance

As of now, the macrolide resistance observed by the French national reference centers (CNR), with the “selected” strains involve:

- 20% of invasive pneumococcus strains, due mainly to inducible methylase production (8)
- 5% of group A streptococci (9)
- 9% of gonococci, with CMI azithromycin IMC at > 1 mg/L (10)
- 42% of *Mycoplasma genitalium* strains (10)
- < 1% of *Campylobacter jejuni* strains et 7% of *Campylobacter coli* strains (11)
- For *Helicobacter pylori*, primary resistance to clarithromycin is 20%, while secondary resistance is close to 50% (11).

## 2. Macrolides and ENT infections

The ENT infections justifying antibiotic use are often acute suppurative otitis media, sinusitis, group A streptococcal angina, and less often ethmoiditis and parapharyngeal infections. In none of these cases are macrolides indicated as first-line treatment. In the event of  $\beta$ -lactam allergy, the only remaining indication is group A streptococcal angina.

One of the main difficulties is the disappearance of the different pediatric forms, with the exception of azithromycin, which entails a specific ecological risk.

## 3. Macrolides and upper genital tract infections

Theoretical indications for macrolides in upper genital tract infection (UGTI) are due to their broad spectrum against the intracellular bacteria frequently found in UGTI.

### 3.1 Therapeutic trials

Three randomized trials have evaluated azithromycin as UGTI treatment (12-14). The molecule has shown at least 90% clinical efficacy. As for microbiological efficacy, in one of the three trials it was 100% for gonococcus and 100% for *Chlamydiae trachomatis*. However,

the trial took place prior to 2003, at a time when the epidemiology of bacterial resistance differed from today's. It also bears mentioning that the modes of administration were not the same: either daily for six to eight days, in a single dose, or in a single weekly dose over a 14-day period.

### **3.2 Meta-analysis**

A meta-analysis on the role of antibiotherapy involving azithromycin *versus* tetracycline has shown the equivalence of the two schemas in complicated and uncomplicated upper genital tract infections (UGTI) (15).

### **3.3 Recommendations**

The 2017 European guidelines propose as treatment for uncomplicated ambulatory UGTI a single 500 mg dose of ceftriaxone associated with a 1g dose of oral azithromycin one week later. This represents an alternative to the reference scheme associating a single dose of ceftriaxone, 100 mg of oral doxycycline in the morning and evening, and 500 mg of oral metronidazole three times a day, over a 14-day period (16).

The 2020 French guidelines include no macrolide-containing schema for treatment of complicated or uncomplicated UGTI. Only *Mycoplasma genitalium* isolated in samples can justify the indication of a 500 mg dose of oral azithromycin on the 1<sup>st</sup> day, followed by 250 mg/d up until D5 (17).

#### **Upper genital tract infections**

- Only azithromycin has been evaluated in therapeutic trials concerning UGTI.
- A meta-analysis shows equivalent efficacy in schemas containing azithromycin or tetracycline.
- The 2017 European guidelines call for a single dose of ceftriaxone associated with a weekly dose of oral azithromycin over a 15-day period as an alternative schema in ambulatory treatment of UGTI.
- The 2020 French guidelines include no macrolide-containing therapeutic schema.

## **4. Macrolides and intra-abdominal infections in adults**

With the exception of specific situations (traveler's diarrhea, Shigella bowel infection, Campylobacter, cholera, minor salmonellosis, typhoid fever), there exist no therapeutic indications for digestive or biliary intra-abdominal infections, the main reason being that their spectrum does not cover the bacteria usually responsible. On the other hand, the key role of clarithromycin in treatment of *Helicobacter pylori* infection is taken up in a dedicated chapter.

### **4.1 Probabilistic antibiotherapy for acute diarrhea**

With the exception of dysenteric syndrome, traveler's diarrhea with serious symptoms, and acute diarrhea, antibiotherapy is not recommended (18). In these situations, azithromycin represents an alternative to fluoroquinolones. Randomized studies comparing azithromycin and fluoroquinolones have shown their clinical efficacy to be comparable (19). High prevalence of resistance to fluoroquinolones in some areas (Mexico, India, Pakistan, Nepal,

southeast Asia) justify the choice of azithromycin for voyagers returning from these countries. In the event of dysenteriform syndrome with serious symptoms, azithromycin was prioritized in the recent expert review by the *Journal of Travel Medicine* (20). Proposed dosage is 1g in either a single dose, in two doses over a 24-hour period, or 500 mg per day for three days the objective being to improve digestive tolerance (19).

#### **4.2 *Campylobacter* infections**

When antibiotherapy is indicated (febrile or persistent diarrhea, immunodepression), azithromycin is the first-line treatment for *Campylobacter* infections. In a randomized study conducted in Thailand, where resistance to fluoroquinolones is highly prevalent, azithromycin administered either in a single 1g dose or 500mg/d over three days was found to be significantly more effective than levofloxacin over three days, in terms of clinical recovery and microbiological eradication (21). Dosage is 1g in one or two doses or two doses of 500mg/d over three days.

#### **4.3 *Shigello*ses**

In adults, with the exception of immunocompromised patients or those presenting with dysenteric syndrome, antibiotherapy is not indicated, the reason being that in terms of clinical recovery, its benefits are limited. In the above-mentioned situations, azithromycin represents a therapeutic alternative to ciprofloxacin, with dosage of 1g in single intake or 500 mg at D1 plus 250 mg per day for four days (18, 22); it is also a treatment for strains resistant to fluoroquinolones.

Azithromycin can also be used in the event of fluoroquinolone resistance to control community-wide epidemics (22).

Azithromycin has no role with regard to severe forms.

#### **4.4 *Cholera***

Macrolides may represent alternatives, particularly in regions where strains resistant to tetracyclines circulate. Erythromycin (250 mg every six hours for three days) or azithromycin (1g in single dose) are possible choices (23).

#### **4.5 *Non-typhoid ("minor") salmonellosis***

In adults, antibiotherapy is not recommended insofar as it fails to modify either symptom duration or bacterial carriage (24). Only forms presenting with serious symptoms (bloody diarrhea, persistence of fever and symptoms > 72 h, bacteremia, sepsis) and those occurring in immunocompromised patients call for antibiotherapy (18, 19).

In these cases, the treatments of choice are ciprofloxacin or ceftriaxone. When treatment by oral route is possible, azithromycin can represent an alternative (1g in single dose or 500 mg/d for three days) (19). In some countries (Mexico, southeast Asia), due to the resistance of non-typhoid salmonellosis to fluoroquinolones, azithromycin is the treatment of choice.

#### **4.6 *Typhoid fever***

For typhoid fever, azithromycin is the treatment of choice. Resistance of BLSE and AmpC strains to fluoroquinolones is increasingly widespread not only in Asia, but also in Africa, whereas up until now, resistance to azithromycin has been reported only sporadically, and is not widespread (25, 26).

In treatment of uncomplicated typhoid fever, several randomized controlled trials have demonstrated the superiority of azithromycin as compared to fluoroquinolones and C3G (speedier resolution of clinical symptoms, lower prevalence of relapses and persistent digestive carriage) (25). That said, precise dosage and optimal treatment duration have yet to be clearly determined; one possibility is 10 mg/kg/d ( $\pm$  loading dose of 1g on D1) for five days.

The complicated forms call for IV antibiotics.

#### **Intra-abdominal infections**

- Macrolides are not indicated for treatment of digestive or biliary intra-abdominal infections.
- Diarrhea (only in dysenteric syndrome or during traveler's diarrhea with serious symptoms):  
Azithromycin: 1g in single dose (or in 2 doses within 24 hours, to improve digestive tolerance) OR 500 mg a day for 3 days
- Shigelloses:  
Azithromycin 1g in single dose OR 500 mg on D1, followed by 250 mg/day for 4 days
- Cholera:  
Erythromycin (250 mg every 6 hours for 3 days) OR azithromycin (1g in single dose), in cases presenting risk of resistance to tetracyclines
- Non-typhoid salmonellosis (only for of bloody diarrhea, persistent fever and symptoms > 72 h, bacteriemia, sepsis)  
Azithromycin (1g in single dose or 500 mg for three days), ciprofloxacin or C3G in cases presenting risk of resistance
- Typhoid fever  
Azithromycin 10 mg/kg/d ( $\pm$  loading dose of 1g on D1) for 5 days.  
Complicated forms call for IV antibiotics.

## **5. Macrolides and infections of the skin and soft tissues in adults (not including pristinamycin and clindamycin)**

### **5.1 Necrotizing and non-necrotizing bacterial dermo-hyprodermitis (BDH)**

In probabilistic and in curative treatment, there is no place for macrolides (27).

With an indication of antibiotic prophylaxis for recurrent non-necrotizing BDH, azithromycin (250 mg/day) is an alternative (without market authorization) in cases of allergy to penicillin.

### **5.2 Bacterial infections of chronic wounds (27)**

Macrolides are not recommended.

### **5.3 Bacterial infections causing furuncles, anthrax, furunculoses, cutaneous abscess and impetigo**

Macrolides are not recommended.

### **5.4 Emergency treatment of bites and wounds**

Macrolides are not recommended (28).



### 5.5 Antibiotic therapy for cat-scratch disease and bacillary angiomatosis

In the typical forms of cat-scratch disease, the interest of antibiotic treatment remains controversial insofar as spontaneous resolution usually occurs. When, on the other hand, an antibiotic is necessary, azithromycin is recommended in the following dosages:

- a. Patients > 45 kg: 500 mg on D1 followed by 250 mg for 4 days
  - b. Patients < 45 kg: 10 mg/kg on D1 followed by 5 mg/kg for 4 days
- Erythromycin 500 mg 4 times a day for 2 weeks to 2 months is an alternative antibiotic treatment of bacillary angiomatosis (29).

#### Infections of the skin and the soft tissues

- Macrolides are not indicated for:
  - Non-necrotizing bacterial dermo-hyprodermitis (including post-animal bite)
  - Necrotizing bacterial dermo-hyprodermitis
  - Furuncles, anthrax, furunculoses
  - Cutaneous abscesses
  - Adult impetigo
  - Bacterial infections of chronic wounds
  - Pre-emptive post-animal bite
- Cat-scratch disease:
  - Localized form: azithromycin 500 mg on D1 followed by 250 mg/d from D2 through D5
  - Bacillary angiomatosis: Erythromycin 500 mg 4 times a day for 2 weeks to 2 months

## 6. Macrolides and sexually transmitted infections (STI) in adults

### 6.1 *Chlamydia trachomatis* infections

- Uncomplicated infections

Azithromycin 1 g in single dose is recommended as 2<sup>nd</sup>-line treatment as an alternative to doxycycline 200 mg/d for 7 days.

Doxycycline is preferred as first-line treatment to reduce the selection pressure of macrolides on *Mycoplasma genitalium*, and for its better efficiency for rectal colonisation by *Chlamydiae trachomatis* and proctitis. Urogenital autoinoculation from the anorectal site is frequent in women. Azithromycin treatment in women who have urogenital Chlamydia infection can increase the risk for repeat urogenital infection and increase risk of transmission (30)

Erythromycin 500 mg x 4/d for 7 days is a possible alternative (31).
- Venereal lymphogranulomatosis

As second-line treatment, following doxycycline, erythromycin 500 mg x 4/d for 21 days is recommended (31).

Azithromycin is another alternative: 1 g a week for 3 weeks (32).

### 6.2 *Gonococcal* infections

- Uncomplicated genital or rectal gonococcal infection acquired in Asia/Pacific

Azithromycin 2 g single dose is recommended in association with one injection of ceftriaxone 1g.
- Pharyngeal 1g gonococcal infection if MIC of azithromycin  $\leq$  256 mg/L

Azithromycin 2 g single dose is recommended in association with an injection of ceftriaxone 1g for eradication of pharyngeal carriage (33-36).

### 6.3 *Mycoplasma genitalium* infections

In uncomplicated infections, azithromycin 500 mg on D1 followed by 250 mg/d from D2 through D5 is recommended (31, 37, 38).

### 6.4 Chancroid

Azithromycin 1 g single dose is recommended as first-line treatment.

Erythromycin 2 g/d for seven days is possible for pregnant or breast-feeding women (31).

### 6.5 Donovanosis

Macrolides represent the standard treatment.

Azithromycin 1 g a week up until recovery is recommended as first-line treatment. Other modes of administration are also possible: 1 g a week for 4 weeks, single-dose treatment, 500 mg/d for 7 days.

Erythromycin 2 g/d for 21 days is another alternative (31).

## 7. Macrolides and lower respiratory tract infections

### 7.1 Acute community-acquired pneumonia (ACAP)

Since publication of the 2010 French guidelines on antibiotherapy for lower respiratory tract infection in adults (39), and of the 2012 French guidelines on antibiotherapy for legionellosis (40), two other international guidelines have been published, in 2015 by the British Thoracic Society (41) and in 2019 by the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (42).

Probabilistic antibiotherapy: overview of existing guidelines (see table 2):

**Table 2.**

Situation	AFSSAPS 2010 (39, 40)	BTS 2015 (41)	IDSA/ATS 2019 (42)
<b>Healthy ambulatory patient</b>	<p><b>Suspicion of pneumococcus</b> (sudden onset): Amoxicillin If failure at 48h : Macrolide OR APF (levofloxacin) OU pristinamycin OU telithromycin</p> <p><b>Doubt between pneumococcus and "atypical" bacteria:</b> Amoxicillin If failure at 48h: APF* (levofloxacin) OR pristinamycin OR telithromycin</p> <p><b>Suspicion of "atypical" bacteria</b></p>	<p>Amoxicillin <i>Alternatives</i> Doxycycline OR clarithromycin</p>	<p>Amoxicillin Doxycycline Macrolide (if R pneumococcus &lt; 25%)</p>

	Macrolide If failure at 48h: Amoxicillin OR APF* (levofloxacin) OU pristinamycin OR telithromycin		
<b>Ambulatory patient with comorbidities</b>	Amoxicillin / clavulanic acid OR APF* (levofloxacin) OR ceftriaxone		Amoxicillin or C3G + macrolide or doxycycline  OR APF*
<b>Hospitalized patient</b>	<i>Arguments in favor of pneumococcus:</i> amoxicillin <i>No arguments in favor of pneumococcus</i> <i>Young patient</i> Amoxicillin OR pristinamycin OR telithromycin <i>Elderly patient or Patient with comorbidities</i> Amoxicillin/clavulanic acid or cefotaxime OR ceftriaxone OR APF (levofloxacin)	<i>Non-severe</i> Amoxicillin <i>Moderate severity</i> Amoxicillin + macrolide/doxycycline OR lévofloxacine / moxifloxacine OU C3G IV + clarithromycin	Ampicillin – sulbactam/C3G IV/ ceftaroline + macrolide  OR APF* (lévofloxacine/moxifloxacine)  OR according to risk factors for MRSA / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>ICU</b>	C3G + macrolide OR lévofloxacine	Amoxicillin / clavulanic acid + macrolide <i>If allergy</i> C2G/C3G IV + macrolide	Ampicillin - sulbactam / C3G IV / ceftaroline + macrolide  OR APF*

\* APF: anti-pneumococcal fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin)

Taking into account the fact that the Afssaps guidelines were issued 11 years ago and also taking into account the more recent English and North American guidelines, it is now possible to specify the role of macrolides in cases of ACAP.

#### **Ambulatory patients: probabilistic treatment**

Macrolides:

- Not recommended as 1st-line treatment, even in the event of allergy to amoxicillin, given the resistance of the pneumococcus to macrolides (> 25 %)
- One of the alternatives in the event of failure at 48 h of amoxicillin treatment in patients without risk factors and in the absence of criteria for hospital admission

#### **Hospitalized patients: probabilistic treatment**

- A macrolide in association with  $\beta$ -lactam is recommended for patients requiring admission to an ICU.
- The role of the association exterior to ICUs remains to be specified.

#### **After microbiological documentation**

Macrolide discontinuation must be considered as an option for patients in resuscitation or intensive care.

**Macrolides are indicated as treatment for the following infections:**

- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae* (standard treatment)
- *Chlamydomphila pneumoniae* as an alternative to cyclins
- *Coxiella burnetii* as an alternative to cyclins

**Identified legionellosis (39,40)**

- Mild or moderate infection, hospitalization exterior to intensive care: monotherapy by macrolide is recommended
- For patients in resuscitation or intensive care and for immunocompromised patients, macrolides should be used in association by oral route or injection (preferably with a fluoroquinolone)
- Azithromycin is the macrolide with the lowest MIC for *Legionella spp.*  
Duration of azithromycin treatment is 5 days (*versus* 15 days for other macrolides and other treatment recommended).

**Macrolides recommended for ACAP and posology:**

- Clarithromycin (available IV or oral route - 500 mg x 2 x/day)
- Erythromycin (available IV or oral route - 3 g/day in 3 intakes)
- Spiramycin (available IV or oral route - 9 MUI, 3 intakes/day)
- Roxithromycin (available by oral route only – 150 mg x 2/day)
- Azithromycin, only for legionellosis (500 mg the 1st day, followed by 250 mg/jour) (available by oral route only)

**7.1.1 Pediatric particularities (43)**

Atypical pneumonia: The 1<sup>st</sup> choice is clarithromycin (15 mg/kg/d in 2 doses/d). The 2<sup>nd</sup> choice is josamycin (50 mg/kg/j in 2 doses), or azithromycin if pneumococcus excluded (20 mg/kg/j with 1 intake).

**7.2 Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

Since the French guidelines were issued in 2010 (39), only one recommendation has been specifically addressed to COPD patients; it was published in 2018 by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (44).

State of the art for the two existing guidelines (see table 3):

**Table 3.**

AFSSAPS 2010 (39)		NICE 2018 (44)	
Selection criterium: basal state severity of COPD	Antibiotic	Selection criterium: risk factors for failure *	Antibiotic
Moderate / severe	Amoxicillin Oral C2/3G Macrolide	No risk factors	Amoxicillin Doxycycline Clarithromycin

	Pristinamycin Telithromycin		
<b>Very severe</b>	Amox. Cla. acid C3G IV Lévoﬂoxacine	<b>Presence of risk factors</b>	Amox. Clav. acid Co-trimoxazole Levofloxacin Piperacillin -tazobactam

\* Antibiotherapy during the previous 3 months, proven positive expectoration with present or past resistant bacteria, patients at risk of complications.

Based on the table 3 comparing the two recommendations and taking into account the non-recent date of the French guidelines, macrolides can be considered as an alternative for patients with a moderate to non-severe form of COPD, without risk factor for treatment failure.

#### **COPD exacerbation**

Macrolides are indicated as an alternative for patients:

- Having COPD at stage II / III basal state, with purulent sputum, in the absence of known colonization by resistant bacteria and recent exacerbation episodes, without risk of serious complications.

#### **7.3 Pertussis**

Macrolides are the standard antibiotic treatment for infections due to *Bordetella pertussis* / *parapertussis* (45)

- For treatment of acute bronchitis episodes following microbiological documentation during the 21 days subsequent to the first clinical signs
- In post-exposure prophylaxis

### **8. Macrolides and *Helicobacter pylori* infection**

The increased degree of resistance of *Helicobacter pylori* (HP) has imposed revised therapeutic strategies. In 2020, the rate in France of primary HP resistance to clarithromycin was 19.9%, while secondary resistance reached 47.8% (CNR 2020 data); microbiological documentation of a patient's infection is consequently called for; it will consist in gastric biopsies for sensitive detection by PCR of resistance to clarithromycin, and culture with an antibiogram may be required.

Clarithromycin use is suggested in the following situations (46, 47):

- If the strain is sensitive to clarithromycin, first-line treatment will consist in an association of PPI, amoxicillin and clarithromycin 500 mg x 2/day for 10 days.
- In the presence of documented allergy to amoxicillin and of strains sensitive to clarithromycin, prescription of tritherapy associating a PPI, clarithromycin and metronidazole.
- In the absence of any study on sensitivity to antibiotics and in the absence of previous macrolide intake or allergy to amoxicillin, "concomitant" quadritherapy associating a PPI, amoxicillin, clarithromycin and metronidazole for 14 days represents an alternative to quadritherapy with bismuth.

- In the absence of any study on sensitivity to antibiotics and in the absence of previous macrolide intake or allergy to amoxicillin, second-line treatment consisting in “concomitant” quadritherapy is recommended, subsequent to failure of first-line treatment consisting in quadritherapy with bismuth.

***Helicobacter pylori* infection**

- Documented treatment for a strain sensitive to clarithromycin:  
Clarithromycin 500 mg x 2/d plus amoxicillin 1g x 2/d plus PPI morning and evening
- Documented treatment for a strain sensitive to clarithromycin and allergy to amoxicillin:  
Clarithromycin 500 mg x 2/d plus metronidazole 500mg x 2/d plus PPI morning and evening
- Probabilistic first-line treatment in the absence of previous macrolide intake or allergy to amoxicillin: “Concomitant quadritherapy”:  
Clarithromycin 500 mg x 2/d plus amoxicillin 1g x 2/d plus metronidazole 500mg x 2/d plus PPI morning and evening
- Probabilistic treatment after failure of first-line treatment by quadritherapy with bismuth: “Concomitant quadritherapy” :  
Clarithromycin 500 mg x 2/d plus amoxicillin 1g x 2/d plus metronidazole 500mg x 2/d plus PPI morning and evening

## Version française

Le groupe des recommandations de la SPILF a été mandaté par la société savante pour faire une MAP (mise au point) sur les macrolides, en raison de l'absence de recommandations sur leur place dans l'arsenal thérapeutique et de l'arrêt programmé à très court terme de la mise à disposition de la josamycine.

Cette MAP, élaborée à partir d'une revue large de la littérature, n'aborde pas l'utilisation des synergistes (pristinamycine et clindamycine), ni l'effet immuno-modulateur des macrolides. En cas de remise sur le marché de présentation de josamycine, une mise à jour sera effectuée, en particulier pour les indications pédiatriques.

### 1. Pharmacologie

Les macrolides sont des polykétides (Fig 1), dont beaucoup présentent des propriétés antibiotiques. Ils appartiennent à la classe d'antibiotiques des Macrolides – Lincosamides – Streptogramines (MLS).

**Figure 1** : Polykétides et macrolides

Polykétides
Macrolides
Amphotéricine B
Antimycine A
Brefeldine A
Bryostatines
Candicidine
Epothilones
Erythromycine
Azithromycine
Clarithromycine
Erythromycine Estolate
Erythromycine Ethylsuccinate
Kétolides
Roxithromycine
Fidaxomicine
Filipine
Ivermectine
Josamycine
Leucomycines
Kitasamycine
Spiramycine

L'érythromycine A découverte il y a plus de 65 ans est utilisée en clinique depuis les années 1950. Les macrolides de deuxième génération (la clarithromycine, la roxithromycine et l'azithromycine) qui présentent une amélioration de leurs propriétés pharmacocinétiques, de leur tolérance et de leur administration, ont été développés dans les années 1980. En 30 ans, l'utilisation des macrolides a profondément changé et beaucoup de molécules de cette famille ne sont plus disponibles. Leur place dans la prise en charge des infections respiratoires a été

restreinte, en tant qu'antibiothérapie probabiliste, en raison du niveau de résistance des pneumocoques et, avec des fluctuations dans le temps, du streptocoque du groupe A. Elle a aussi été restreinte en tant qu'alternative en raison d'une meilleure « compréhension » des allergies supposées ou réelles à la pénicilline, permettant l'utilisation des C2G et C3G orales. Ainsi à l'exception de l'azithromycine, le nombre de prescriptions de macrolides a diminué, en France, de plus de 30 %, particulièrement chez l'enfant, depuis 2009 (1).

Aujourd'hui, les macrolides restent indiqués dans les infections des voies respiratoires à bactéries atypiques, les maladies sexuellement transmissibles et les infections gastro-intestinales à *Helicobacter pylori*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* et *Salmonella spp*, ce qui les maintient parmi les classes d'antibiotiques les plus fréquemment prescrites dans le monde.

### 1.1 Structure

Les macrolides ont un noyau formé d'un cycle macrolactone, dont la taille peut varier de 14 à 16 atomes pour les molécules commercialisées : 14 atomes pour l'érythromycine, la roxithromycine ou la clarithromycine, 15 atomes pour l'azithromycine, ou 16 atomes pour la josamycine. Les chaînes latérales annexées au cycle macrolactone leur ajoutent différentes propriétés pharmacologiques. Deux résidus de sucres spécifiques sont généralement liés aux positions C3 et C5 du cycle (2, 3).

### 1.2 Mode d'action

Les macrolides inhibent la synthèse de certaines protéines par fixation sur la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Des études récentes, structurales, biochimiques et génomiques ont montré que les macrolides (en se fixant dans cette région régulatrice de la synthèse peptidique) étaient des modulateurs hautement sélectifs de la synthèse des protéines, capables selon leur structure et la séquence du peptide en cours de synthèse, d'inhiber de façon sélective la traduction de certaines protéines cellulaires : une fois lié au macrolide, le ribosome est incapable de polymériser les séquences d'acides aminés contenant certains motifs spécifiques (4).

### 1.3 Pharmacocinétique - Pharmacodynamie

Leur absorption n'est pas influencée par l'alimentation (sauf l'érythromycine qui est instable en milieu acide). Leur métabolisme est hépatique, sauf la roxithromycine et l'azithromycine qui sont peu métabolisées. Leur élimination est essentiellement biliaire (forme inchangée et/ou métabolites).

Leur métabolisme hépatique par le cytochrome P450 CYP3A4) et le fait qu'ils sont des inhibiteurs enzymatiques (érythromycine et clarythromycine +++ ) sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Ils peuvent être classés selon leur durée d'action en 3 groupes (5) (voir tableau 1) :

**Tableau 1.**

Demi-vie sérique courte ≤ 2 h	Demi-vie sérique moyenne 4 à 10 h	Demi-vie sérique longue > 48 h
Erythromycine	Roxithromycine	Azithromycine
Josamycine	Spiramycine	
	Clarithromycine	

### 1.4 Toxicité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. Les symptômes abdominaux sont en grande partie dus au fait que



les macrolides sont des agonistes de la motiline. A ces effets s'ajoutent leur activité sur une partie du microbiote intestinal, avec un risque de déséquilibre. Celui-ci est d'autant plus important que les concentrations de macrolides sont élevées, ce qui est le cas avec l'azithromycine compte-tenu de sa longue demi-vie.

Parmi les autres effets indésirables, un allongement de l'intervalle QT peut être observé. Il existe alors un risque de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire. Le risque le plus élevé est observé avec l'érythromycine, le plus faible avec l'azithromycine. Il convient de surveiller attentivement les patients présentant des troubles cardiaques, ainsi que ceux prenant des anti-arythmiques ou des médicaments connus pour provoquer des interactions.

Des études récentes ont également montré que l'utilisation des macrolides est corrélée à une perte auditive neurosensorielle ou des acouphènes. La majorité des cas est réversible à l'arrêt du médicament, mais quelques cas entraînent une perte auditive neurosensorielle irréversible, même aux doses recommandées. (6).

Chez les femmes enceintes, l'érythromycine peut entraîner une hépatotoxicité. De plus, les macrolides augmentent le risque de sténose du pylore chez les nouveau-nés. (7).

### **1.5 Mécanismes de résistance aux macrolides**

Le spectre d'activité des macrolides comprend les bactéries à Gram positif, les coques à Gram négatif, certains anaérobies et bacilles à Gram négatif : *Bordetella pertussis*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, les bactéries intra-cellulaires (*Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Rickettsia*), ainsi que *Mycobacterium* (clarithromycine). Compte-tenu de leur mode d'action, ils sont considérés comme bactériostatiques, mais leur bactéricidie est démontrée sur les streptocoques.

Trois types de mécanismes permettent d'expliquer la résistance acquise des bactéries aux macrolides :

a) **La modification de cible ribosomale** entraîne une diminution de l'affinité des macrolides pour leur site de fixation.

- **Par méthylation** liée à l'acquisition d'un gène *erm* (erythromycin ribosome methylase) porté sur un plasmide ou un transposon, codant pour une méthylase qui assure une mono- ou une diméthylation post-transcriptionnelle de l'ARNr23S en un seul site (l'adénine 2058), point de contact essentiel pour toute cette classe d'antibiotiques MLS. La résistance conférée est croisée à l'ensemble des macrolides, lincosamides et streptogramines B (phénotype MLS<sub>B</sub>). Il existe une trentaine de classes de gènes *erm*, plus ou moins spécifiques d'un genre bactérien. Le niveau de résistance dépend du niveau de méthylation : chez staphylocoques, *ermA* et *ermC* sont responsables d'un haut niveau de résistance par di-méthylation, alors que *ermB* qui est responsable de mono- ou di-méthylation et est répandu chez les streptocoques et entérocoques, peut conférer soit un bas niveau, soit un haut niveau de résistance (CMI d'érythromycine entre 8 et >256 mg/L). La synthèse de méthylase peut être constitutive ou inductible, et dans ce dernier cas, la méthylase n'est produite qu'en présence d'un macrolide « inducteur ». La présence d'un atténuateur en amont des gènes *erm* inclut un petit peptide (peptide leader) qui est co-transcrit avec *erm* en un seul ARN messager. Celui-ci forme une structure en épingle séquestrant les séquences d'initiation de la méthylase, mais pas celles du peptide leader, qui seul est traduit. En présence de faibles concentrations de macrolide dans le tunnel, la traduction du peptide leader est interrompue, ce qui entraîne un réarrangement de l'ARN messager avec démasquage des séquences d'initiation permettant la traduction de la méthylase. La force de cette induction dépend de la structure du macrolide et de celle de l'atténuateur qui accompagne le gène *erm*. Les niveaux de résistance conférés sont

élevés et variables. La production constitutive de méthylase est liée le plus souvent à la présence de délétions dans l'atténuateur.

- **Par mutation ribosomale**, soit sur l'ARNr23S (positions 2058, 2059 ou 2062) ou dans les protéines ribosomales L4 ou L22 qui bordent le tunnel de sortie des peptides en cours de synthèse.
- b) **Par production d'enzymes inactivatrices des macrolides**. Ce mécanisme est plus spécifique, chaque enzyme ne modifiant que les molécules de structure apparentée. L'érythromycine peut ainsi être inactivée par des estérases (gènes *ere*) ou des phosphoestérases (gènes *mph*). Ces gènes sont essentiellement présents chez les entérobactéries.
- c) **Par efflux actif** sous l'action de pompes décrites chez les bactéries à Gram positif utilisant comme source d'énergie soit l'ATP (gène *msrA* chez les staphylocoques), soit la force proto-motrice (gène *mef* chez les streptocoques). La résistance conférée est de faible niveau (CMI d'érythromycine entre 1 et 32 mg/L) et limitée aux macrolides ayant un noyau à 14 ou 15 atomes : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine et azithromycine (Phénotype M) (3).

### 1.6 Epidémiologie de la résistance

Actuellement, la résistance aux macrolides à partir des données fournies par les CNR (donc sur des souches « sélectionnées ») concerne :

- 20% des souches invasives des pneumocoques et est essentiellement due à la production inductible de méthylase (8)
- 5% des streptocoques du groupe A (9)
- 9% des gonocoques, avec une CMI d'azithromycine > 1 mg/L (10)
- 42% des souches de *Mycoplasma genitalium* (10)
- < 1% des souches de *Campylobacter jejuni* et 7% des souches de *Campylobacter coli* (11)
- Pour *Helicobacter pylori*, la résistance primaire à la clarithromycine est de 20%, tandis que la résistance secondaire est proche de 50% (11).

## 2. Macrolides et infections ORL

Les infections ORL justifiant de la prescription d'antibiotiques sont pour les plus fréquentes les otites moyennes aiguës purulentes, les sinusites, les angines à Streptocoque du groupe A et pour les moins fréquentes les ethmoïdites, les infections péri-pharyngées. Les macrolides ne sont plus indiqués en premier intention dans aucune de ces entités. En alternatives en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines la seule indication qui persiste sont les angines à streptocoque du groupe A.

Une des difficultés majeures qui apparaît est la disparition de l'ensemble des formes pédiatriques à l'exception de l'azithromycine et son risque écologique particulier.

## 3. Macrolides et infections génitales hautes

L'indication théorique des macrolides dans les infections génitales hautes (IGH) est due à leur spectre sur les bactéries intracellulaires rencontrées dans ce type d'infection.

### 3.1 Essais thérapeutiques

Trois essais randomisés ont évalué l'azithromycine dans les IGH (12-14). L'efficacité clinique a été d'au moins 91% avec cette molécule. L'efficacité microbiologique a été évaluée

dans un seul des 3 essais à 100% sur le gonocoque et à 100% sur *Chlamydiae trachomatis*. Mais cet essai a eu lieu avant 2003 avec une épidémiologie de la résistance bactérienne différente à cette époque. Les modes d'administration de l'azithromycine étaient différents dans les 3 essais : soit tous les jours pour une durée de 6 à 8j, soit en dose unique, soit en 1 dose hebdomadaire sur 14 jours.

### 3.2 Méta-analyse

Une méta-analyse répondant à la place de l'antibiothérapie contenant l'azithromycine *versus* une tétracycline conclut à l'équivalence de ces deux schémas dans le traitement des IGH compliquées et non compliquées (15).

### 3.3 Recommandations

Les recommandations européennes de 2017 proposent en traitement ambulatoire des IGH non compliquées, une dose unique de 500 mg de ceftriaxone associée à une dose de 1g d'azithromycine per os répétée une semaine plus tard. C'est une alternative au schéma de référence associant ceftriaxone en dose unique, doxycycline 100 mg matin et soir per os et métronidazole 500 mg trois fois par jour, pendant 14 jours (16).

Les recommandations françaises de 2020 ne retiennent aucun schéma contenant un macrolide dans le traitement des IGH compliquées ou non. Seul l'isolement de *Mycoplasma genitalium* dans les prélèvements peut faire retenir l'indication d'azithromycine per os 500 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 250 mg/j jusqu'à J5 (17).

#### **Infections génitales Hautes**

- Seule l'azithromycine a été évaluée dans les essais thérapeutiques sur les IGH
- Une méta-analyse conclut à une efficacité équivalente des schémas contenant l'azithromycine à ceux contenant une tétracycline
- Les recommandations européennes de 2017 retiennent le schéma ceftriaxone dose unique associée à une dose hebdomadaire d'azithromycine per os sur 15 jours comme schéma alternatif dans le traitement ambulatoire des IGH
- Les recommandations françaises de 2020 ne retiennent pas de schéma thérapeutique comportant un macrolide.

## 4. Macrolides et infections intra-abdominales de l'adulte

En dehors de situations particulières (diarrhée du voyageur, infections digestives à *Shigella*, *Campylobacter*, choléra, salmonelloses mineures, fièvre typhoïde) les macrolides n'ont pas d'indication thérapeutique dans les infections intra abdominales d'origine digestive ou biliaire. En effet, leur spectre ne couvre pas les bactéries habituellement responsables de ces infections. Par ailleurs, la place importante de la clarithromycine dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* est abordée dans un chapitre spécifique.

### 4.1 Antibiothérapie probabiliste des diarrhées aiguës

L'antibiothérapie n'est pas recommandée au cours des diarrhées aiguës, sauf en cas de syndrome dysentérique ou lors d'une diarrhée du voyageur avec signes de gravité (18). Dans ces situations, l'azithromycine est une alternative aux fluoroquinolones. Les études randomisées comparant azithromycine et fluoroquinolones ont démontré une efficacité clinique comparable (19). La prévalence élevée de la résistance aux fluoroquinolones dans certaines régions du monde (Mexique, Inde, Pakistan, Népal, Asie du Sud Est) justifie le

choix préférentiel de l'azithromycine chez les voyageurs revenant de ces pays. En cas de syndrome dysentérique avec signes de gravité, l'azithromycine est placée en première position par la dernière revue d'experts de la Société Internationale du Voyage (20). La posologie proposée est de 1g en dose unique ou répartie en 2 prises sur 24 heures, pour améliorer la tolérance digestive, ou de 500 mg par jour pendant 3 jours (19).

#### **4.2 Infections à *Campylobacter***

L'azithromycine est le traitement de première intention des infections à *Campylobacter* dans les situations où une antibiothérapie est indiquée (diarrhée fébrile ou persistante ou immunodépression). Dans une étude randomisée menée en Thaïlande, où la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones est élevée, l'azithromycine en dose unique de 1g ou administrée à raison de 500 mg/j pendant 3 jours s'est avérée significativement plus efficace que la lévofloxacine pendant 3 jours en termes de délai de guérison clinique et d'éradication microbiologique (21). La posologie est de 1g en une ou 2 prises ou de 500 mg/j pendant 3 jours.

#### **4.3 Shigelloses**

Chez l'adulte, l'antibiothérapie n'est pas indiquée, car son bénéfice est limité en termes de guérison clinique, à l'exception des patients immunodéprimés ou présentant un syndrome dysentérique. Dans ces situations l'azithromycine est une alternative thérapeutique à la ciprofloxacine, à la posologie de 1g en prise unique ou de 500 mg à J1 puis 250 mg par jour pendant 4 jours (18, 22). C'est également le traitement des souches résistantes aux fluoroquinolones.

L'azithromycine peut être également utilisée pour contrôler des épidémies en collectivités, en cas de résistances aux fluoroquinolones (22).

Par contre, il n'y a pas de place pour l'azithromycine dans les formes graves.

#### **4.4 Choléra**

Les macrolides sont des alternatives notamment dans les régions où circulent des souches résistantes aux tétracyclines. L'érythromycine (250 mg toutes les 6 heures pendant 3 jours) ou l'azithromycine (1g en prise unique) sont des choix possibles (23).

#### **4.5 Salmonelloses non typhiques (« mineures »)**

Chez l'adulte, l'antibiothérapie n'est pas recommandée, car elle ne modifie ni la durée des symptômes ni celle du portage (24). Seules les formes présentant des signes de gravité (diarrhées sanglantes, persistance d'une fièvre et des symptômes > 72 h, bactériémie, existence d'un sepsis) et celles survenant chez les patients immunodéprimés relèvent d'une antibiothérapie (18, 19).

Dans ce cas le traitement de choix est la ciprofloxacine ou la ceftriaxone. Quand un traitement per os est possible, l'azithromycine peut être une alternative à la posologie de 1g en monodose ou de 500 mg/j pendant 3 jours (19). Dans certains pays (Mexique, Asie du Sud-Est), l'azithromycine est le traitement préférentiel, en raison de la résistance des salmonelles non typhiques aux fluoroquinolones.

#### **4.6 Fièvre typhoïde**

L'azithromycine est le traitement de choix des typhoïdes. Les résistances aux fluoroquinolones et aux C3G (souches BLSE et AmpC) sont de plus en plus répandues en Asie, mais également en Afrique, alors que la résistance à l'azithromycine n'est, à ce jour, signalée que de façon sporadique et est peu répandue (25, 26).

Dans le traitement des fièvres typhoïdes non compliquées, plusieurs essais contrôlés randomisés ont montré que l'azithromycine était supérieure aux fluoroquinolones et aux C3G (résolution plus rapide des symptômes cliniques, prévalence inférieure des rechutes et de la persistance d'un portage digestif) (25). La posologie et la durée optimale de traitement ne sont pas clairement déterminées. On peut proposer une posologie de 10 mg/kg/j ( $\pm$  dose de charge de 1g à J1) pendant 5 jours.

Les formes compliquées relèvent d'une antibiothérapie IV.

### **Infections intra-abdominales**

- Les macrolides n'ont pas d'indication dans les infections intra abdominales d'origine digestive ou biliaire
- Diarrhées (uniquement si syndrome dysentérique ou lors d'une diarrhée du voyageur avec signes de gravité) :  
Azithromycine : 1g en dose unique (ou répartie en 2 prises sur 24 heures, pour améliorer la tolérance digestive) OU 500 mg par jour pendant 3 jours
- Shigellose :  
Azithromycine 1g en prise unique OU 500 mg à J1, puis 250 mg/jour pendant 4 jours
- Choléra :  
Erythromycine (250 mg toutes les 6 heures pendant 3 jours) OU azithromycine (1g en prise unique), si risque de résistance aux tétracyclines
- Salmonelloses non typhiques (uniquement si diarrhées sanglantes, persistance d'une fièvre et des symptômes > 72 h, bactériémie, existence d'un sepsis)  
Azithromycine (1g en prise unique ou 500 mg pendant 3 jours), si risque de résistance à la ciprofloxacine ou au C3G
- Fièvre typhoïde  
Azithromycine 10 mg/kg/j ( $\pm$  dose de charge de 1g à J1) pendant 5 jours.  
Les formes compliquées relèvent d'une antibiothérapie IV.

## **5. Macrolides et infections de la peau et des parties molles de l'adulte (hors pristinamycine et clindamycine)**

### **5.1 Dermohypodermites bactériennes DHB (nécrosantes et non nécrosantes)**

En traitement curatif, il n'y a pas de place pour les macrolides (27)

En cas d'indication à une antibioprophylaxie pour DHB non nécrosantes récidivantes, l'azithromycine (250 mg/jour) est l'alternative (hors AMM) en cas d'allergie à la pénicilline.

### **5.2 Infections bactériennes des plaies chroniques (27)**

Les macrolides ne sont pas recommandés.

### **5.3 Infections bactériennes des furoncles, anthrax, furonculose, abcès cutanés et impétigo**

Les macrolides ne sont pas recommandés.

### **5.4 Prise en charge des plaies et morsures aux urgences 2017**

Les macrolides ne sont pas recommandés (28).

### **5.5 Antibiothérapie de la maladie des griffes du chat et de l'angiomatose bacillaire**

Dans les formes typiques de la maladie des griffes du chat, l'intérêt d'un traitement antibiotique reste controversé étant donné la résolution spontanée habituelle de la maladie. Lorsqu'un antibiotique est nécessaire, l'azithromycine est recommandée aux posologies suivantes :

- a. Patients > 45 kg: 500 mg à J1 suivi de 250 mg pendant 4 jours
  - b. Patients < 45 kg: 10 mg/kg à J1 suivi de 5 mg/kg pendant 4 jours
- L'érythromycine 500 mg 4 fois par jour est l'un des traitements antibiotiques de l'angiomatose bacillaire durant 2 semaines à 2 mois (29).

#### **Infections de la peau et des parties molles**

- Les macrolides n'ont pas d'indication dans :
  - Les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes (dont post morsure animale)
  - Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes
  - Les furoncles, l'anthrax, la furonculose
  - Les abcès cutanés
  - L'impétigo de l'adulte
  - Les infections bactériennes de plaies chroniques
  - En pré-emptif post-morsure animale
- Maladie des griffes du chat :
  - Forme localisée : azithromycine 500 mg à J1 suivi de 250 mg/j de J2-J5
  - Angiomatose bacillaire : Erythromycine 500 mg 4 fois par jour pendant 2 semaines à 2 mois

## **6. Macrolides et infections sexuellement transmissibles (IST) de l'adulte**

### **6.1 Infections à *Chlamydia trachomatis***

- Infections non compliquées

L'azithromycine 1 g en dose unique est recommandée en 2<sup>ème</sup> intention en alternative à la doxycycline 200 mg/j pendant 7 jours.

La doxycycline est préférée en première intention, d'une part pour réduire la pression de sélection des macrolides sur *Mycoplasma genitalium* et d'autre part pour sa meilleure efficacité sur la colonisation anale et les rectites à *Chlamydiae trachomatis*. L'auto-inoculation vagin/rectum étant fréquente chez la femme, le traitement par azithromycine expose à un risque majoré de récurrence de cervicite à *Chlamydiae trachomatis* et de transmission (30).

L'érythromycine 500 mg x 4/j pendant 7 j est une alternative possible (30).

- Lymphogranulomatose vénérienne

En deuxième intention, après la doxycycline, l'érythromycine 500 mg x 4/j, pendant 21 j est recommandée (31).

L'azithromycine est une autre alternative à la posologie de 1 g par semaine pendant 3 semaines (32).

### **6.2 *Gonococcie***

- Gonococcie génitale ou rectale non compliquée acquise en Asie/Pacifique

L'azithromycine 2 g monodose est recommandée en association avec une injection de 1g de ceftriaxone.

- Gonococcie pharyngée si CMI Azithromycine  $\leq$  256 mg/L

L'azithromycine 2 g monodose est recommandée en association avec une injection ceftriaxone 1 g pour éradication du portage pharyngé (33-36)

### 6.3 Infections à *Mycoplasma genitalium*

Dans les infections non compliquées, l'azithromycine 500 mg à J1 puis 250 mg/j de J2 à J5 est recommandée (31, 37, 38).

### 6.4 Chancre mou

L'azithromycine 1 g monodose est recommandée comme traitement de première intention. L'érythromycine 2 g/j pendant 7 j est possible pour le traitement d'une femme enceinte ou allaitante (31).

### 6.5 Donovanose

Les macrolides sont le traitement de référence. L'azithromycine 1 g par semaine jusqu'à guérison est recommandée en première intention. D'autres schémas d'administration sont possibles : 1 g par semaine pendant 4 semaines, traitement monodose, 500 mg/j pendant 7 j. L'érythromycine 2 g/j pendant 21 j est une alternative (31).

## 7. Macrolides et infections respiratoires basses

### 7.1 Pneumonies communautaires aiguës (PAC)

Depuis la recommandation française sur l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses de l'adulte de 2010 (39), et celle de 2012 sur l'antibiothérapie de la légionellose (40), deux autres recommandations internationales ont été publiées, celle de la British Thoracic Society en 2015 (41) et celle de l'Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society en 2019 (42).

Antibiothérapie probabiliste : état des lieux des recommandations existantes (voir tableau 2) :

**Tableau 2.**

Situation	AFSSAPS 2010 (39, 40)	BTS 2015 (41)	IDSA/ATS 2019 (42)
<b>Ambulatoire sujet sain</b>	<p><b>Suspicion de pneumocoque</b> (début brutal) :</p> <p>Amoxicilline</p> <p>Si échec à 48h :</p> <p>Macrolide</p> <p>OU FQAP (lévofloxacine)</p> <p>OU pristinamycine</p> <p>OU télithromycine</p> <p><b>Doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques » :</b></p> <p>Amoxicilline</p> <p>Si échec à 48h :</p> <p>FQAP* (lévofloxacine)</p> <p>OU pristinamycine</p> <p>OU télithromycine</p> <p><b>Suspicion de bactéries « atypiques » :</b></p> <p>Macrolide</p> <p>Si échec 48h :</p> <p>Amoxicilline</p>	<p>Amoxicilline</p> <p><i>Alternatives</i></p> <p>Doxycycline</p> <p>OU clarithromycine</p>	<p>Amoxicilline</p> <p>Doxycycline</p> <p>Macrolide (si R pneumocoque &lt; 25%)</p>

	OU FQAP* (lévofloxacine) OU pristinamycine OU télithromycine		
<b>Ambulatoire sujet avec comorbidités</b>	Amoxicilline / acide clavulanique OU FQAP* (lévofloxacine) OU ceftriaxone		Amoxicilline ou C3G + macrolide ou doxycycline  OU FQAP*
<b>Hospitalisé</b>	<i>Arguments en faveur du pneumocoque :</i> amoxicilline <i>Pas d'argument en faveur du pneumocoque</i> <i>Sujet jeune</i> Amoxicilline OU pristinamycine OU télithromycine <i>Sujet âgé ou Sujet avec co-morbidité(s)</i> Amoxicilline/acide clavulanique ou céfotaxime OU ceftriaxone OU FQAP (lévofloxacine)	<i>Non sévère</i> Amoxicilline <i>Sévérité modérée</i> Amoxicilline + macrolide/doxycycline OU lévofloxacine / moxifloxacine OU C3G IV + clarithromycine	Ampi – sulbactam/C3G IV/ ceftaroline + macrolide  OU FQAP* (lévofloxacine/moxifloxacine)  OU selon facteurs de risques de SARM / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>USI</b>	C3G + macrolide OU lévofloxacine	Amoxicilline ac clavulanique + macrolide <i>Si allergie</i> C2G/C3G IV + macrolide	Ampi - sulbactam / C3G IV / ceftaroline + macrolide  OU FQAP*

\* FQAP : fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacine, moxifloxacine)

En tenant compte de l'ancienneté des recommandations de l'Afssaps (11 ans) et en prenant en compte les 2 recommandations récentes anglaises et nord-américaines, il est possible de préciser la place des macrolides dans les PAC.

#### **Patients ambulatoires traitement probabiliste**

Les macrolides :

- Ne sont pas recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne, même en cas d'allergie à l'amoxicilline compte tenu de la résistance du pneumocoque aux macrolides (> 25%).
- Sont une des alternatives en cas d'échec à 48 h du traitement par amoxicilline chez les malades sans facteurs de risque et en l'absence de critère d'hospitalisation.

#### **Patients hospitalisés traitement probabiliste**

- Un macrolide en association avec une  $\beta$ -lactamine est recommandé chez les malades nécessitant une prise en charge en USI.
- La place de cette association en dehors des USI devra être précisée.

#### **Après documentation microbiologique**

L'arrêt du macrolide doit être discuté chez les malades de réanimation.

Les macrolides sont indiqués pour traiter les infections à :

- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae* (traitement de référence)
- *Chlamydomphila pneumoniae* en alternative aux cyclines



- *Coxiella burnetii* en alternative aux cyclines

### Légionellose identifiée (39, 40)

- Infection non grave, hospitalisée hors réanimation : une monothérapie par macrolide est recommandée
- Chez les patients de réanimation ou d'USI et chez les patients immunodéprimés les macrolides doivent être utilisés en association par voie orale ou injectable (de préférence avec une fluoroquinolone)
- L'azithromycine est le macrolide qui a les CMI les plus basses sur *Legionella spp.*  
La durée de traitement par azithromycine est de 5 jours (*versus* 15 jours pour les autres macrolides et les autres traitements recommandés).

### Macrolides recommandés dans les PAC et posologies :

- Clarithromycine (disponible IV ou voie orale - 500 mg x 2 x/jour)
- Erythromycine (disponible IV ou voie orale 3 g/jour en 3 prises)
- Spiramycine (disponible IV ou voie orale - 9 MUI en 3 prises/jour)
- Roxithromycine (disponible per os uniquement – 150 mg x 2/j)
- Azithromycine, uniquement pour les légionelloses (500 mg le 1<sup>er</sup> jour, puis 250 mg/jour) (disponible per os uniquement)

#### 7.1.1 Particularité pédiatriques (43)

Pneumonie atypique : le 1<sup>er</sup> choix est la clarithromycine (15 mg/kg/j en 2 doses/j). En second choix, josamycine (50 mg/kg/j en 2 doses), azithromycine si pneumocoque exclu (20 mg/kg/j en 1 prise).

#### 7.2 Exacerbations de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Depuis la recommandation française, déjà ancienne de 2010 (39), une seule recommandation à abordé de façon spécifique les patients BPCO, celle du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publiée en 2018 (44).

Etat des lieux des 2 recommandations existantes (voir tableau 3) :

**Tableau 3.**

AFSSAPS 2010 (39)		NICE 2018 (44)	
Critère de choix : gravité de l'état basal de la BPCO	Antibiotique	Critère de choix : facteurs de risque d'échec*	Antibiotique
Modéré / sévère	Amoxicilline C2/3G orale Macrolide Pristinamycine Télithromycine	Pas de facteurs de risque	Amoxicilline Doxycycline Clarithromycine
Très sévère	Amox. Ac. clav C3G IV Lévofloxacine	Présence de facteurs de risque	Amox. Ac. clav Co-trimoxazole Lévofloxacine Pipéracilline -tazobactam

\* antécédent d'antibiothérapie dans les 3 mois, expectoration connue positive avec une bactérie résistante (actuelle ou ancienne), patients à risque de complications.

A partir du tableau 3 comparant les 2 recommandations et en tenant compte du caractère ancien de la recommandation française, les macrolides sont une alternative chez les patients ayant une forme modérée à peu grave de BPCO, sans facteur de risque d'échec du traitement.

### **Exacerbation de BPCO**

Les macrolides sont indiqués comme une alternative chez les malades :

- Ayant une BPCO dont l'état basal est stade II / III, avec une expectoration purulente, en l'absence de colonisation connue avec une bactérie résistante, d'épisodes récents d'exacerbation, sans risque de complications graves ;

### **7.3 Coqueluche**

Les macrolides sont les antibiotiques de référence des infections due à *Bordetella pertussis* / *parapertussis* (45)

- Pour le traitement des épisodes de bronchites aiguë après documentation microbiologique et dans les 21 jours suivant le début des signes cliniques
- En prophylaxie post exposition

## **8. Macrolides et infection à *Helicobacter pylori***

L'augmentation du taux de la résistance d'*Helicobacter pylori* (HP) a imposé une évolution de la stratégie thérapeutique. Le taux de résistance primaire d'HP à la clarithromycine en France en 2020 est de 19,9% et de 47,8% en secondaire (données du CNR 2020) ; ce qui nécessite une documentation microbiologique de l'infection (biopsies gastriques pour réalisation de tests de sensibilité par PCR avec détection de la résistance à la clarithromycine et culture avec antibiogramme).

L'usage de la clarithromycine est positionné dans les situations suivantes (46, 47) :

- Si la souche est sensible à la clarithromycine le traitement de première intention sera l'association IPP, amoxicilline, clarithromycine 500 mg x 2/jour pendant 10 jours
- En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de souche sensible à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, clarithromycine et métronidazole
- En l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques et en l'absence de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline la quadrithérapie « concomitante » est une alternative à la quadrithérapie avec bismuth. La quadrithérapie concomitante associe un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole pour une durée de 14 jours.
- En l'absence d'étude de la sensibilité aux antibiotiques et en l'absence de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline, après l'échec d'une première ligne de la quadrithérapie avec bismuth une deuxième ligne de traitement par une quadrithérapie « concomitante » est recommandé.

### **Infection à *Helicobacter pylori***

- Traitement documenté avec une souche sensible à la clarithromycine :  
Clarithromycine 500 mg x 2/j plus amoxicilline 1g x 2/j plus IPP matin et soir
- Traitement documenté avec une souche sensible à la clarithromycine et allergie à l'amoxicilline :  
Clarithromycine 500 mg x 2/j plus métronidazole 500mg x 2/j plus IPP matin et soir
- Traitement probabiliste de première ligne en l'absence de prise antérieure de macrolide, ni d'allergie à l'amoxicilline : Quadrithérapie « concomitante » :

Clarithromycine 500 mg x 2/j plus amoxicilline 1g x 2/j plus métronidazole 500mg x 2/j plus IPP matin et soir

- Traitement probabiliste avec échec d'une première ligne par quadrithérapie avec bismuth  
Quadrithérapie « concomitante » :  
Clarithromycine 500 mg x 2/j plus amoxicilline 1g x 2/j plus métronidazole 500mg x 2/j plus IPP matin et soir

Pré print

## References

1. Cavalié P, Le Vu S, Jezewski-Serra D, Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France de 2009 à 2019. Synthèse des indicateurs mis en ligne sur Géodes. Saint-Maurice : Sante publique France ; novembre 2020.
2. Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM. 1993. Macrolides, Chemistry, Pharmacology and Clinical Uses. 1993. Arnette Blackwell, Paris, France.
3. Leclercq R. Macrolides – Lincosamides – Streptogramins in Antibiogramme by Courvalin, Bingen, Leclercq. 2012 ; 299-324 (3ème édition), Ed. ESKA Paris
4. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How Macrolide Antibiotics Work. Trends Biochem Sci. 2018 ; 43 : 668-684.
5. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, et al. Consumption of macrolides, lincosamides and streptogramins in the community, European Union/European Economic Area, 1997-2017. J Antimicrob Chemother. 2021; 76 (12 Suppl 2) : ii30-ii36.
6. Vanoverschelde A, Oosterloo BC, Ly NF, Ikram MA, Goedegebure A, Stricker BH et al. Macrolide-associated ototoxicity: a cross-sectional and longitudinal study to assess the association of macrolide use with tinnitus and hearing loss. J Antimicrob Chemother. 2021; 76 : 2708-2716.
7. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. Cochrane Database Syst Rev. 2019 ; 1 : CD011825.
8. Varon E et al. Centre National de Référence des Pneumocoques, Rapport annuel d'activité 2020. [www.cnr-pneumo.com/docman/rapports/46-2020-epidemiologie-2018-2019/file](http://www.cnr-pneumo.com/docman/rapports/46-2020-epidemiologie-2018-2019/file). Consulté le 8 décembre 2021.
9. Plainvert C, Poyart C, Tazi A. Centre National de Référence des streptocoques, Rapport annuel d'activité 2019. [https://cnr-strep.fr/images/CNR\\_STREP/rapport/rapport\\_CNR\\_Strep\\_2019](https://cnr-strep.fr/images/CNR_STREP/rapport/rapport_CNR_Strep_2019).
10. Bebear C, Bercot B, Dupin N. Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes. Rapport annuel d'activité 2020. [www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/2020/RAPPORT\\_CNR\\_IST](http://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/2020/RAPPORT_CNR_IST). Consulté le 8 décembre 2021.
11. Lehours P, Bessède E, Karle D, Centre National de Référence des Campylobacters et des Hélicobacters, Rapport annuel d'activité 2021. [www.cnrch.fr/wp-content/uploads/2021/08/Rapport-CNRCH-2021](http://www.cnrch.fr/wp-content/uploads/2021/08/Rapport-CNRCH-2021). Consulté le 8 décembre 2021.
12. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. J Int Med Res. 2003 ; 31: 45-54.
13. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007 ; 110 : 53-60.
14. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Arora R, Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole- azithromycin-secnidazole-kit and doxycycline- metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease : a prospective randomized controlled trial. Indian J Med Sci 2003 ; 57 :549-555.
15. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 ; 20 ; 8 : CD010285.

16. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018 ; 29 : 108-114.
17. Brun JL, Castan C, de Barbeyrac B, Cazanave C, Charvériat A, Faure K et al. Pelvic inflammatory diseases : Update French guidelines. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 ; 49 : 101714.
18. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65: e45-e80.
19. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 602-622.
20. Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guideline for the prevention and treatment of travellers' diarrhea : a graded expert panel report. *J Travel Med* 2017; 24 (suppl 1): S57-S74.
21. Tribble DR, Sanders JW, Pang LW, Mason C, Pitarangsi C, Baqar S, et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 338-464.
22. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. *Lancet* 2018 ; 391: 801-812./
23. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet* 2012 ; 379 : 2466-2476.
24. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 11 : CD001167.
25. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2015 ; 28 : 901-37-49.
26. Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies : a narrative review. *J. Travel Med Infect Dis* 2021 ; 40 : 101946.
27. Prise en charge de infections cutanée bactériennes courantes. Recommandation de la société Française de Dermatologie (SFD) et de la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) 2019. [www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2019/04/prise en charge des infections cutanees bacteriennes courantes\\_recommandations](http://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2019/04/prise_en_charge_des_infections_cutanees_bacteriennes_courantes_recommandations). Consulté le 8 septembre 2021.
28. Prise en charge des plaies en structure d'urgence. Recommandations de Bonnes Pratiques. Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf). [www.sfm.org/upload/consensus/rbp/plaies2017v2](http://www.sfm.org/upload/consensus/rbp/plaies2017v2). Consulté le 8 septembre 2021.
29. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59 : e10-52
30. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, and al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021 ; 70 : 1-187.
31. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies Sexuellement transmissibles. Société française de Dermatologie (SFD) 2016. <https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/Guidelines%20IST%20SFDermato%202016>. Consulté le 14 septembre 2021.

32. Blanco JL, Fuertes I, Bosch J, De Lazzari E, Gonzalez-Cordon A, Vergara A and al. Effective treatment of Lymphogranuloma venereum proctitis with Azithromycin. Clin Infect Dis. 2021 : ciab044.
33. Fouéré S, Cazanave C, Héлары M, Dupin N, Tattevin P, Bébéar C and al. Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections. Int J STD AIDS. 2021 : 9564624211023025.
34. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K and al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020 ; 69 :1911-1916.
35. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS 2020 : 956462420949126.
36. WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae. Geneva: World Health Organization; 2016. PMID: 27512795.
37. Soni S, Horner P, Rayment M, Pinto-Sander N, Naous N, Parkhouse A et al. British Association for Sexual Health and HIV national guidelines for the management of infection with Mycoplasma genitalum (2018). Int J STD AIDS 2019 ; 30 : 938-950.
38. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H, Wilson J, Unemo M. 2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections. Eur Acad Dermatol Venereol 2022 Feb 19. doi: 10.1111/jdv.17972.
39. Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte (Pneumonie aiguë communautaire-Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive). Afssaps – SPILF - SFP 2010.  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734>. Consulté le 9 novembre 2021.
40. Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte : actualisation. Afssaps 2012.  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb-1.pdf>  
Consulté le 9 novembre 2021.
41. Guideline for the management of CAP in adults (2009). Summary of recommendations. British Thoracic Society (BTS) : 2015. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/pneumonia-adults>. Consulté le 9 novembre 2021.
42. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019 ; 200 : e45–e67.
43. Cohen R, Angoulvant F, Biscardi S, Madhi F, Dubos F, Gillet Y. Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. Arch Pediatr. 2017 ; 24 : S17-S21.
44. Chronic obstructive pulmonary disease (acute exacerbation) : antimicrobial prescribing National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng114/chapter/Recommendations#treatment>. Consulté le 09/11/2021).
45. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Haut Conseil de Santé Publique juillet 2014. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspr20140710\\_Conduitenircascoqueluche](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/hcspr20140710_Conduitenircascoqueluche). Consulté le 12 octobre 2021.
46. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. [www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017](http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017). Consulté le 8 septembre 2021.
47. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Heluwaert F et al. Recommandations sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Hepato Gastro 2017 ; 24 : 157-170.