



Thèse

2016

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Traitement antibiotique empirique de la pneumonie acquise à domicile

Garin, Nicolas

How to cite

GARIN, Nicolas. Traitement antibiotique empirique de la pneumonie acquise à domicile. Doctoral Thesis, 2016. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:86859

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:86859>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:86859](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:86859)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine Clinique,
Fondamentale, ou Dentaire*
Département de Médecine Interne
Générale, Réhabilitation et
Gériatrie.....
Service de Médecine Interne
Générale.....

Thèse préparée sous la direction du Professeur Arnaud Perrier.....

" Traitement antibiotique empirique de la pneumonie acquise à domicile "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

_____ **Nicolas GARIN** _____

_____ originaire de Lavey-.Morcles (VD) _____

Thèse n° _____

_____ (lieu de publication)

TABLE DES MATIERES

Remerciements page 3

Résumé page 3

Introduction

1. Traitement de la pneumonie acquise à domicile: généralités page 4
2. Bases des recommandations actuelles page 6
3. Couverture empirique de *S.pneumoniae* page 8
4. Couverture empirique des bactéries atypiques page 9
5. Effets anti-inflammatoires des macrolides page 10
6. Considérations écologiques page 11
7. Toxicité et effet indésirables page 13
8. Etat des connaissances page 14

Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam – macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized non-inferiority trial

JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1894-901. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.4887.

page 18

1. Abstract
2. Introduction
3. Methods
4. Results
5. Discussion
6. Supplemental content

Conclusion et perspectives page 20

Bibliographie page 23

Remerciements

A Arnaud Perrier pour avoir cru dès le début en ce projet et m'avoir soutenu tout au long de sa réalisation

A Stephan Harbarth pour sa vision très large de l'infectiologie

A Thomas Perneger pour son aide dans les pièges de la non-infériorité

A Daniel Genné, Sébastien Carballo, Christian Chuard, Gerhardt Eich, Olivier Hugli, Olivier Lamy, Mathieu Nendaz, Pierre-Auguste Petignat, Olivier Rutschmann et Laurent Seravalli qui ont tous fait un travail considérable pour que cette étude aboutisse.

RESUME (150 mots)

La pneumonie acquise à domicile est une maladie fréquente et parfois létale. Il n'y a pas actuellement de consensus concernant le meilleur traitement antibiotique empirique dans cette situation.. Le choix du traitement doit intégrer le spectre de pathogènes à couvrir ,avec une controverse sur la nécessité d'inclure les bactéries intracellulaires, les effets indésirables, et la pression de sélection sur l'écosystème bactérien. Pour les patients hospitalisés, trois traitements empiriques sont majoritairement proposés: une monothérapie avec une bétalactamine ou une fluoroquinolone, ou la combinaison d'une bétalactamine avec un macrolide. Après une revue des connaissances actuelles à propos de ces traitements, cette thèse présente les résultats d'un essai clinique randomisé comparant une monothérapie de bétalactamine à la combinaison d'une bétalactamine et d'un macrolide. Enfin, les résultats de cette étude sont mis en relation avec d'autres études récentes à ce sujet, et des propositions concernant des axes de recherche futurs sont énoncées.

INTRODUCTION

1. Traitement de la pneumonie acquise à domicile : généralités

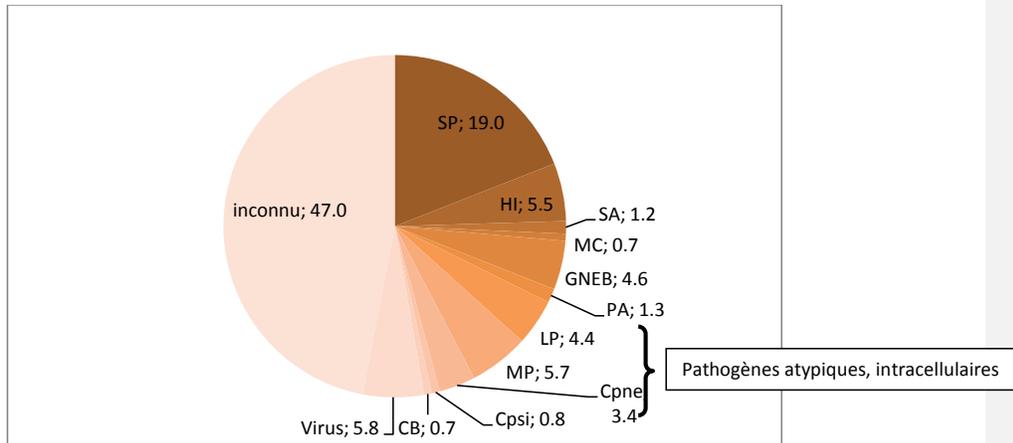
La pneumonie est une infection aigüe des voies respiratoires inférieures avec invasion du parenchyme pulmonaire par un ou plusieurs pathogènes.¹ Ce point la distingue des infections restreintes aux voies aériennes inférieures (bronchite aigüe). Pratiquement, l'invasion du parenchyme pulmonaire est rarement démontrée et on lui substitue la présence d'un infiltrat compatible sur un examen radiologique.¹

Un grand nombre de pathogènes bactériens, viraux, fongiques ou parasitaires peuvent dans certaines circonstances infecter le parenchyme pulmonaire. Pour des raisons d'épidémiologie, de pronostic et de prise en charge, on classe les pneumonies selon qu'elles sont acquises à domicile (pneumonie acquise à domicile), à l'hôpital (pneumonies nosocomiales), ou qu'elles surviennent (quel que soit le contexte géographique d'apparition) chez un hôte fortement immunosupprimé (pneumonie du patient immunosupprimé). La pertinence de la création d'une quatrième catégorie, la pneumonie acquise au contact du système de soins (en anglais : healthcare associated pneumonia) est actuellement contestée.²⁻³ La suite de cette thèse concerne les pneumonies acquises à domicile, et le terme « pneumonie » devra être compris comme synonyme de « pneumonie acquise à domicile ».

Parmi les pathogènes causant des pneumonies, on retrouve des bactéries dites classiques (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus sp*, *Klebsiella pneumoniae*,...), des bactéries intracellulaires (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp*, *Chlamydia sp*,...), et des virus, le plus fréquent étant Influenza. Un aperçu de la fréquence relative des différents pathogènes est donné dans la **figure 1**, adaptée de la référence 1.

FIGURE 1 Fréquence des différents pathogènes responsables de pneumonie chez les patients hospitalisés

Cette figure représente la moyenne pondérée des fréquences des différents pathogènes retrouvés dans 32 études incluant chacune plus de 200 patients, pour un total de 13978 patients



CB *Coxiella burnetii* ; Cpn *Chlamydia pneumoniae* ; Cpsi *Chlamydia psittaci* ; GNEB bacilles Gram négatifs aérobies ; HI *Hemophilus influenzae* ; LP *Legionella pneumophila* ; MC *Moraxella catarrhalis* ; MP *Mycoplasma pneumoniae* ; PA *Pseudomonas aeruginosa* ; SA *Staphylococcus aureus* ; SP *Streptococcus pneumoniae*

Historiquement, le pronostic de la pneumonie bactérienne a été transformé par l'introduction des traitements antibiotiques, d'abord les sulfamidés dans les années 1930, puis la pénicilline. La mortalité de la pneumonie avec bactériémie à *S.pneumoniae* a ainsi baissé de 90 % dans les cohortes historiques à 10 % à l'ère de la pénicilline.⁴ Cette taille d'effet est telle (nombre de patients à traiter pour éviter un décès : 1.25) que la pénicilline s'est rapidement imposée comme traitement salvateur dans cette pathologie.

Ultérieurement de nouveaux pathogènes ont été identifiés, contre lesquels la pénicilline s'est montrée inférieure aux macrolides ou aux tétracyclines. Tout d'abord *Mycoplasma pneumoniae*, pour laquelle des études randomisées ont montré que l'utilisation des tétracyclines ou des macrolides, comparée à la pénicilline ou à un placebo, conduisait à une diminution de la durée des symptômes.⁵⁻⁶ Néanmoins, la mortalité attribuable à ce pathogène est faible et l'évolution spontanée des infections à *M.pneumoniae* est dans la règle favorable.

En 1977 a été décrite lors d'une épidémie une nouvelle bactérie intracellulaire appelée *Legionella pneumophila*. Lors de cette épidémie, la mortalité a été clairement plus basse (5 / 48, soit 10 %) lors de traitement par macrolide ou de tétracycline que lors de traitement par bêtalactamines (36/120, soit 30%).⁷ Il s'agissait d'une étude observationnelle et donc porteuse de biais potentiels ; d'autre part, les nombres sont petits. Néanmoins, le débat sur la nécessité de toujours couvrir ce pathogène, rare mais pas exceptionnel et source de pneumonies fatales, en employant un antibiotique actif contre les bactéries intracellulaires, était dès lors ouvert.

2. Bases des recommandations actuelles

Le choix de la stratégie de traitement à adopter lors de pneumonie s'articule autour d'un certain nombre de constats et d'hypothèses.

Pour commencer, le traitement doit être (en tout cas initialement) empirique. En effet, le pathogène responsable de l'infection est impossible à prédire sur la base de critères cliniques ou radiologiques. Les résultats des cultures ne sont pas disponibles avant 48 heures. La mise en évidence d'une antigénurie est plus rapide (il s'agit de tests dits « point of care », soit réalisables au chevet du patient) mais rencontre des problèmes de sensibilité (*Legionella sp*) et de sensibilité et spécificité (*Streptococcus pneumoniae*). L'emploi des techniques d'amplification du génome (PCR) est prometteur mais n'est pas encore suffisamment validé. De plus, même en employant des méthodes avancées de recherche du pathogène responsable, celui-ci n'est identifié en moyenne que chez 30 à 50 % des patients dans les études cliniques et bien moins souvent dans la pratique.⁸⁻⁹ Le choix de l'antibiothérapie initiale se fait donc sur des bases probabilistes, en prenant en compte les pathogènes responsables de la majorité des cas de pneumonie.

Le spectre du ou des antibiotiques à employer empiriquement doit impérativement couvrir les pathogènes responsables d'une mortalité élevée, mais aussi autant que possible les pathogènes fréquents même si le risque vital associé est faible, afin de raccourcir la phase symptomatique de la maladie. Le traitement doit être bien toléré, aisé à administrer, et grevé de peu de toxicité. Son coût doit être raisonnable. Enfin, son impact écologique, soit sa propension à sélectionner des bactéries résistantes et à faciliter la survenue d'une infection par d'autres pathogènes (par exemple colite à *Clostridium difficile*) doit être faible. Ce dernier point

est important dans une perspective de santé publique, au vu de la fréquence des prescriptions d'antibiotiques pour infection des voies aériennes inférieures.¹⁰

Un grand nombre de recommandations pour la pratique clinique ont été publiées par les principales sociétés de spécialistes internationales et nationales.^{11,12-14 15-16} Toutes s'accordent pour adapter le spectre antibiotique initial à la gravité de la pneumonie. Ceci se base sur deux principes. Premièrement, certains pathogènes (p.ex *Legionella* sp) sont plus fréquents lors de pneumonies graves. Deuxièmement, l'absence de traitement antibiotique initial adéquat est moins dommageable pour le patient lorsque la pneumonie est de peu de gravité, car une adaptation ultérieure est possible en cas de mauvaise réponse au traitement. Les recommandations les plus citées sont présentées sous forme simplifiée dans le **tableau 1**.

TABLEAU 1 Recommandations pour la pratique clinique (RPC) internationales et nationales concernant le traitement empirique de la pneumonie acquise à domicile

Société promouvant la RPC, année, référence	Niveau de gravité de la pneumonie		
	Faible	Moyenne	Forte
European respiratory society / European society of clinical microbiology and infectious diseases , 2011 ¹⁵	Amoxicilline ou doxycycline	Bétalactamine ¹ plus ou moins macrolide ² ou fluoroquinolone ³	Céphalosporine (avec ou sans activité antipseudomonas) plus macrolide ou fluoroquinolone plus ou moins céphalosporine
Infectious Disease Society of America / American Thoracic Society, 2007 ¹⁴	Patient en bonne santé habituelle : macrolide ou doxycycline Patient avec co-morbidités: fluoroquinolone ou bétalactamine plus macrolide	Fluoroquinolone ou bétalactamine plus macrolide	Bétalactamine plus azithromycine ou bétalactamine plus fluoroquinolone
National Institute for Health and Care Excellence (Grande-Bretagne), 2014 ¹²	Amoxicilline (doxycycline)	Amoxicilline plus macrolide	Amoxicilline / clavulanate ou céphalosporine plus macrolide

¹Bétalactamine: pénicilline, aminopénicilline, céphalosporine

²Macrolide: érythromycine, clarithromycine, azithromycine

³Fluoroquinolone: levofloxacin, moxifloxacin

On trouve une convergence entre ces recommandations sur plusieurs points : une couverture optimale de *S.pneumoniae* par une bêtalactamine ou une fluoroquinolone fait toujours partie du traitement empirique dès le niveau de gravité moyenne. L'utilisation d'une monothérapie est largement recommandée en cas de pneumonie de faible gravité. La combinaison d'une bêtalactamine avec soit un macrolide, soit une fluoroquinolone est unanimement recommandée lors de pneumonie grave. Ainsi, la controverse concerne principalement les pneumonies de gravité moyenne, qui comprend les patients devant être hospitalisés mais sans nécessité de monitoring ou de soutien intensif des fonctions vitales, qui représentent 90% des pneumonies nécessitant une hospitalisation.¹⁷ Trois options sont couramment proposées dans cette situation: une monothérapie avec une bêtalactamine ; une thérapie combinant une bêtalactamine avec un macrolide ; enfin une monothérapie avec une fluoroquinolone.

Les chapitres suivants vont discuter les principaux avantages et inconvénients de ces trois options avant de faire une synthèse des preuves existant concernant la supériorité éventuelle de l'une ou l'autre.

3. Couverture empirique de *S.pneumoniae*

S.pneumoniae est le pathogène le plus fréquemment isolé lors de pneumonie, et des estimations lui attribuent au minimum 25 % des épisodes de pneumonie.^{9, 18} De plus, une proportion importante des pneumonies à germe indéterminé pourrait en réalité être dues à cette bactérie.¹⁹⁻²⁰ *S.pneumoniae* peut causer des pneumonies graves, et ce pathogène est surreprésenté chez les patients qui nécessitent une admission aux soins intensifs.²¹ *S.pneumoniae* doit donc être couvert de manière optimale dans tout traitement empirique de la pneumonie. Malgré une augmentation de la résistance in vitro de certaines souches de *S.pneumoniae*, les bêtalactamines à doses adéquates restent très actives.²²⁻²³ Les bêtalactamines diffèrent néanmoins entre elles en ce qui concerne leur activité vis-à-vis de *S.pneumoniae*, les plus actives étant l'amoxicilline et la ceftriaxone.²⁴⁻²⁵ La combinaison d'acide clavulanique à l'amoxicilline, couramment utilisée en Suisse, n'a pas pour but de surpasser la résistance de *S.pneumoniae*, qui n'est pas médiée par une bêtalactamase, mais d'élargir le

spectre vis-à-vis de la minorité d'*Hemophilus Influenzae* produisant une bêta-lactamase. Les fluoroquinolones dites respiratoires (levofloxacin et moxifloxacin) sont également très actives contre *S.pneumoniae*. Par contre, la prévalence de la résistance aux macrolides (et à la doxycycline) est actuellement importante dans de nombreuses régions du monde (en Suisse romande : 24.4 % envers les macrolides et 20.6 % envers la doxycycline en 2014).²⁶ A l'inverse de ce qui est observé avec les bêta-lactamines, la résistance in vitro aux macrolides se traduit par des échecs de traitement *in vivo*, y compris des bactériémies surgissant sous traitement, et ces antibiotiques utilisés en monothérapie n'offrent donc plus une couverture suffisante de *S.pneumoniae*²⁷⁻²⁸. Ceci explique leur retrait des traitements de première ligne dans la majorité des situations.

4. Couverture empirique des bactéries atypiques

Les bactéries dites atypiques sont des pathogènes intracellulaires. La présentation clinique d'une pneumonie causée par une bactérie atypique ne diffère pas suffisamment de celle des autres pathogènes pour permettre de les identifier sans examens microbiologiques.²⁹ Parmi ces bactéries, *Mycoplasma pneumoniae* est en règle générale au 2^e rang des pathogènes les plus fréquents. Les pneumonies à *M.pneumoniae* sont habituellement peu sévères et d'évolution spontanément favorable. *M.pneumoniae* est endémique mais peut causer des épidémies dans des milieux fermés (casernes, ou maisons de retraites). De plus, *M.pneumoniae* cause des épidémies cycliques tous les trois à cinq ans.³⁰

A l'inverse, les bactéries du genre *Legionella* causent fréquemment des pneumonies graves. Il s'agit du 2^e pathogène le plus représenté en milieu de soins intensifs. Sa prévalence globale dans la pneumonie varie entre 1 et 10 %, le plus souvent autour de 3%.¹⁵

Les autres pathogènes intracellulaires (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*) sont rarement retrouvés hors de contextes épidémiologiques particuliers.

Les bêta-lactamines ne sont pas actives contre les bactéries intracellulaires, à l'inverse des macrolides, des fluoroquinolones et de la doxycycline. Ainsi, pour couvrir les bactéries atypiques en plus de *S.pneumoniae*, il est nécessaire de combiner un macrolide (ou de la doxycycline) à une bêta-lactamine, ou d'utiliser une fluoroquinolone. Si cette approche fait l'unanimité lorsque la pneumonie est grave (du fait de la fréquence relative augmentée de *Legionella*, et du risque perçu à ne pas traiter immédiatement de manière adéquate un patient en situation critique), les

avis des experts sont plus partagés lors de pneumonies de gravité moyenne. Dans cette situation, certains proposent de n'introduire de traitement couvrant les bactéries atypiques que lors de situation épidémiologique particulière (épidémie due à *M.pneumoniae* p.ex), ou lors d'échec de traitement avec une bêta-lactamine. Néanmoins, cette stratégie expose au risque de voir s'aggraver rapidement une pneumonie à *Legionella* qui ne serait pas traitée adéquatement. De plus, même si les infections à *M.pneumoniae* guérissent habituellement spontanément, une antibiothérapie adaptée réduit la durée des symptômes, ce qui peut avoir un impact sur des paramètres pertinents comme le bien être du patient, la durée de l'hospitalisation, ou l'exacerbation de co-morbidités.

A noter finalement une augmentation constante de la résistance de *M.pneumoniae* vis-à-vis des macrolides, avec une proportion de bactéries résistantes atteignant 90% au Japon et en Chine et de 1 à 25 % en Europe.³¹⁻³² Une perte d'activité des macrolides vis-à-vis de ce pathogène pourrait mener à une modification profonde des recommandations actuelles de traitement.

5. Effets anti-inflammatoires des macrolides

In vitro, les macrolides modulent la réponse inflammatoire en atténuant la sécrétion de cytokines par les cellules mononuclées du sang, par les neutrophiles et par les cellules épithéliales. Les macrolides diminuent également la sécrétion de mucus dans les voies aériennes, et modifient la réponse des cellules inflammatoires à divers stimuli.³³⁻³⁴ Leur emploi continu à faible dose a montré un bénéfice dans plusieurs pathologies inflammatoires chroniques des voies aériennes, comme la mucoviscidose,³⁵ les bronchiectasies,³⁶⁻³⁷ la panbronchiolite diffuse,³⁸ ou la bronchopneumopathie chronique obstructive.³⁹ Deux études randomisées contre placebo ont montré un bénéfice clinique de l'adjonction de macrolides dans les infections graves causées par des bactéries Gram négatives et dans les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, deux maladies dans lesquelles les pathogènes impliqués sont rarement sensibles aux macrolides, suggérant un effet immunomodulateur bénéfique également lors d'inflammation aiguë.⁴⁰⁻⁴¹ Dans la pneumonie à pneumocoque, des études observationnelles ont suggéré une meilleure évolution lors de traitement combiné macrolide-bêta-lactamine en comparaison avec une bêta-lactamine seule.⁴²⁻⁴³ Une synergie entre ces deux antibiotiques est improbable sur le plan théorique du fait de leurs mécanismes d'action : les

macrolides sont bactériostatiques et inhibent donc la croissance et la division cellulaire des bactéries, alors que les bêta-lactamines ont besoin pour être actives que les bactéries soient en phase de croissance. Les études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont confirmé cet antagonisme.⁴⁴ Le bénéfice du traitement combiné a en conséquence été attribué à un possible effet anti inflammatoire. Cependant, le bénéfice de la combinaison lors de bactériémie à pneumocoque n'a pas été constamment retrouvé.⁴⁵⁻⁴⁶ La réalité de cet effet non-antibiotique des macrolides dans la pneumonie est toujours très débattue, et vient ajouter une couche de complexité au choix de stratégie antibiotique.

6. Considérations écologiques

Du fait de son incidence élevée, la pneumonie est une cause fréquente de prescription d'antibiotiques en milieu hospitalier ou ambulatoire. Le choix d'une stratégie antibiotique minimisant la pression de sélection sur l'écosystème bactérien est cruciale pour contrôler l'apparition de bactéries multirésistantes, non seulement parmi les bactéries causant des pneumonies comme *S.pneumoniae* ou *M.pneumoniae*, mais également les bactéries colonisant la peau ou le tractus digestif comme le staphylocoque doré résistant à la méthicilline ou les entérobactéries porteuses d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

Une bonne corrélation a été démontrée entre la densité d'utilisation des différentes classes d'antibiotiques et la prévalence de la résistance de *S.pneumoniae* vis-à-vis de ces mêmes classes.⁴⁷ Sur le plan individuel, la prescription d'antibiotiques induit un risque accru de portage de bactéries résistantes persistant jusqu'à un an.⁴⁸ Du fait que la résistance à certains antibiotiques peut-être médiée par des plasmides porteurs de plusieurs gènes de résistance, l'utilisation d'une classe d'antibiotiques peut être responsable de l'apparition de résistance vis-à-vis de plusieurs autres classes. Ce phénomène est notamment décrit avec les macrolides et particulièrement l'azithromycine, dont l'utilisation induit l'apparition de *S.pneumoniae* résistant à plusieurs classes d'antibiotiques.⁴⁹⁻⁵⁰

La dynamique d'apparition et la signification clinique de la résistance *in vitro* des bactéries vis-à-vis des principales classes d'antibiotiques utilisées sont cependant variables. La résistance de *S.pneumoniae* aux macrolides a crû depuis la fin des années 1980 et atteint actuellement dans de nombreuses régions du monde (incluant la Suisse) une prévalence supérieure à 25 %, de sorte que l'usage d'un macrolide en monothérapie ne fait plus partie des

options proposées lors de pneumonie de gravité modérée ou élevée. La résistance de *S.pneumoniae* aux fluoroquinolones respiratoires reste basse dans la plupart des régions du monde. Néanmoins, elle a augmenté rapidement dans certaines régions du globe où cette classe antibiotique a été largement prescrite, atteignant par exemple 13 % à Hong-Kong.⁵¹ La résistance in vivo de *S.pneumoniae* aux fluoroquinolones se traduit par des échecs de traitement bien documentés.⁵²

Malgré des décennies d'utilisation, et l'apparition de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline dès les années 1960, l'activité des bêta-lactamines contre *S.pneumoniae* reste excellente dans la pneumonie, avec très peu de cas documentés d'échec clinique de traitement indésirables à une résistance du pathogène.^{23,53} La résistance observée in vitro ne se traduit pas par une augmentation des risques d'échec de traitement, probablement car les concentrations atteintes dans le sang et les alvéoles pulmonaires avec les doses couramment utilisées restent bien supérieures aux concentrations minimales inhibitrices.^{22,24}

Les fluoroquinolones ont été particulièrement incriminées, du fait de leur large spectre contre les bactéries Gram-négatif, comme cause de sélection de bactéries porteuses de BLSE. Une politique restrictive d'utilisation de cette classe antibiotique a contrario entraîne une baisse de la prévalence des BLSE.⁵⁴ Les céphalosporines de 3^e ou 4^e génération sont également fortement corrélées avec l'apparition de bactéries BLSE.⁵⁵ Ainsi, l'utilisation des fluoroquinolones et des céphalosporines devrait être évitée en première ligne pour diminuer l'apparition des bactéries porteuses de BLSE.

La pression de sélection induite par un traitement antibiotique peut également induire la prolifération d'un pathogène naturellement résistant au traitement. Le développement d'infections à *Clostridium difficile* est dû à ce mécanisme et reste l'une des complications les plus redoutées des traitements antibiotiques. L'incidence d'une infection à *C.difficile* était de 10.8 pour mille patients hospitalisés pour pneumonie dans une étude conduite aux Etats-Unis, et la présence d'une telle infection était associée à un risque accru de décès, une prolongation du séjour hospitalier, et des coûts supérieurs après ajustement pour les caractéristiques des patients et des hôpitaux.⁵⁶

Les diverses classes d'antibiotiques varient quant au risque d'induire une infection à *C.difficile*. Selon les méta-analyses, le risque semble le plus grand avec les céphalosporines et la

clindamycine; il est intermédiaire à élevé avec les fluoroquinolones; les classes d'antibiotiques exposant le moins à ce risque sont les pénicillines, les macrolides et la doxycycline.⁵⁷⁻⁵⁸

7. Toxicité et effets indésirables

Peu de données sont disponibles concernant la fréquence des effets indésirables attribués aux trois classes principales d'antibiotiques utilisés dans la pneumonie. De plus, ces estimations sont généralement obtenues dans le contexte d'essais cliniques, et de ce fait sous-estiment probablement la fréquence de survenue d'effets indésirables, puisque ce type d'étude exclut généralement les patients âgés, polymorbides et prenant de nombreux médicaments, chez qui le risque d'effets indésirables est plus élevé.

Une méta-analyse Cochrane s'intéressant aux patients traités en ambulatoire a trouvé une incidence d'effets indésirables globalement comparable entre les différents antibiotiques testés. Parmi les différences observées, l'amoxicilline à haute dose entraînait plus d'effets indésirables gastro-intestinaux que les macrolides et la levofloxacine.⁵⁹ Une autre méta-analyse a comparé les quinolones aux macrolides dans le traitement de la pneumonie. Les effets indésirables étaient moins fréquents avec les quinolones (RR 0.92, IC 95% 0.85-0.99), principalement du fait d'une moindre incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux.⁶⁰ Une moindre incidence d'effets indésirables avec les fluoroquinolones était également retrouvée dans une méta-analyse qui comparait les fluoroquinolones aux bêta-lactamines et aux macrolides (seuls ou en combinaison) (OR 0.86, IC 95% 0.78–0.96).⁶¹ Enfin, dans une méta-analyse comparant les régimes antibiotiques avec ou sans activité contre les germes atypiques (essentiellement des monothérapies de fluoroquinolones et de bêta-lactamines) le risque global d'effets indésirables était identique (RR 1.02; IC 95% 0.93- 1.13), mais les effets indésirables gastro-intestinaux étaient moins élevés dans le bras atypique (RR 0.70; IC 95% 0.53-0.92).⁶² Au total, ces résultats suggèrent que les fluoroquinolones sont associées à moins d'effets indésirables que les macrolides et les bêta-lactamines.

Sur le plan pharmacologique, les macrolides sont en même temps inhibiteurs et substrats du cytochrome CYP 3A4, ce qui peut mener à des interactions médicamenteuses délétères, notamment avec la digoxine, la carbamazépine, la colchicine, les antidépresseurs tricycliques et les immunosuppresseurs. De plus, les macrolides peuvent exercer un effet inhibiteur des canaux potassiques, prolongeant ainsi l'intervalle QT et facilitant l'apparition d'arythmies ventriculaires

potentiellement létales.⁶³ Les fluoroquinolones peuvent également induire la survenue de torsades de pointes par le même mécanisme que les macrolides.⁶⁴ Ces données pharmacologiques font craindre une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires, notamment de morts subites, en lien avec le traitement. En effet, la pneumonie atteint en majorité des patients âgés et souffrant de co-morbidités notamment cardiaques. De plus, une pneumonie provoque fréquemment la survenue d'événements cardiaques tels que syndromes coronariens aigus, insuffisance cardiaque et arythmies.⁶⁵ Une toxicité cardiaque surajoutée du traitement antibiotique peut donc avoir un impact important sur la morbidité et la mortalité de cette population.

Deux études pharmaco-épidémiologiques ont décrit une augmentation du risque relatif de décès d'origine cardiovasculaire ou d'arythmie grave sous traitement d'azithromycine par rapport à un traitement d'amoxicilline.⁶⁶⁻⁶⁷ La seconde de ces études a également retrouvé un risque relatif augmenté de la levofloxacine par rapport à l'amoxicilline. Une 3^e étude, ayant enrôlé des patients plus jeunes et à moindre risque cardiovasculaire, n'a pas retrouvé de surmortalité d'origine cardiovasculaire de l'azithromycine par rapport à la pénicilline.⁶⁸ Ces trois études incluaient des patients principalement ambulatoires, et ne prenaient pas en considération l'indication à la prescription des antibiotiques. Une étude n'incluant que des patients âgés hospitalisés pour pneumonie a retrouvé un risque d'infarctus du myocarde discrètement augmenté sous azithromycine, mais un risque de décès toute cause confondue diminué.⁶⁹ Ces 4 études, menées rétrospectivement sur bases de données administratives, sont naturellement exposées aux risques de biais inhérents à ce type de *design*, notamment la persistance d'un biais d'indication au traitement.

Une revue récente conclut que le risque absolu d'arythmie maligne en relation avec l'utilisation des macrolides est probablement très faible et restreint aux patients présentant des facteurs de risque (co-médications allongeant le QT ; co-morbidités cardiaques).⁶³ Malheureusement, beaucoup de patients hospitalisés pour pneumonie présentent l'un ou l'autre de ces facteurs de risque.

En conclusion, la survenue d'effets indésirables est probablement inférieure en utilisant les fluoroquinolones par rapport aux macrolides et aux bêta-lactamines. Il existe un risque apparemment faible en valeur absolue mais pertinent cliniquement d'augmentation des effets indésirables cardiaques avec les macrolides.

8. Etat des connaissances

Les propositions de traitement dans la pneumonie acquise à domicile de gravité intermédiaire (concernant les patients hospitalisés dans des unités standards) s'articulent donc autour de trois stratégies antibiotiques empiriques: une bétalactamine seule, une combinaison bétalactamine et macrolide, et une fluoroquinolone seule, avec un profil d'avantages et d'inconvénients différent. (Tableau 2)

TABLEAU 2 Tableau synoptique des différences entre les trois catégories principales d'antibiotiques utilisés dans la pneumonie

	Macrolides	Fluoroquinolones	Bétalactamines
Couverture de <i>S.pneumoniae</i>	+	+++	+++
Couverture des atypiques	+	++	-
Effets anti-inflammatoires	+	-	-
Promotion de résistances	++	++	+
Effets indésirables	++	+	++
Toxicité	+	-	-

En Suisse et plus généralement en Europe, l'utilisation de fluoroquinolones est plutôt considérée comme une alternative à utiliser chez des patients allergiques aux bétalactamines. Ceci est apparent dans les recommandations suisses,⁷⁰ et également dans la pratique. Une étude décrivant la prise en charge de la pneumonie chez les patients hospitalisés en Europe a montré que le traitement empirique le plus fréquent était une pénicilline associée ou non avec un inhibiteur des bétalactamases (55%), les céphalosporines formant 30 % des prescriptions initiales et les fluoroquinolones 29%.¹⁷

Si on traite empiriquement avec une bétalactamine, l'ajout d'un macrolide a deux avantages théoriques : couverture des germes atypiques et effet anti inflammatoire. Les désavantages de cette combinaison sont un potentiel plus grand d'effets indésirables, et une pression de sélection plus forte, à même de favoriser l'apparition de pathogènes résistants. En l'absence d'essai clinique randomisé comparant directement ces deux stratégies de traitement (ce qui était le cas avant décembre 2014), les arguments en faveur de l'une ou de l'autre s'articulaient autour de comparaisons indirectes et d'études observationnelles.

Une méta-analyse Cochrane comparant tous les régimes de traitement avec couverture des germes atypiques (principalement des quinolones) aux régimes sans couverture atypique (uniquement des bétalactamines) a identifié 28 études comprenant 5939 patients.⁶² La mortalité ne différait pas entre les deux bras (RR 1.14; IC 95% 0.84 à 1.55), sans hétérogénéité (I^2 0%). Il n'y avait pas non plus de différence concernant l'échec clinique du traitement (RR 0.93; IC 95% 0.84 à 1.04 ; hétérogénéité basse, I^2 18.7%) ou les effets indésirables (RR 1.02; IC 95% 0.93 à 1.13, hétérogénéité modérée, I^2 29.8%).

Une autre méta-analyse a comparé tous les régimes de traitement incluant un macrolide aux régimes sans macrolide. Elle a inclus 5 essais cliniques randomisés (comparant tous une combinaison bétalactamine-macrolide à une quinolone) et 1092 patients. Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité (RR 1.13, IC 95% 0.65 à 1.98), sans hétérogénéité (I^2 0%). Enfin, une méta-analyse publiée en 2014 a comparé la combinaison bétalactamine et macrolide à une monothérapie de bétalactamine dans 16 études observationnelles ayant inclus 42942 patients.⁷¹ La mortalité était diminuée dans le bras combinaison (OR 0.67, IC 95% 0.61 à 0.73) avec une hétérogénéité basse (I^2 3%).

Néanmoins, cet avantage de la combinaison pourrait également correspondre à un biais d'indication. Un tel biais est présent lorsque des caractéristiques d'importance pronostique du patient ou de la maladie influencent également la probabilité de se voir prescrire un traitement particulier. Dans la pneumonie, les patients qui se voient prescrire un macrolide sont généralement plus jeunes, présentent moins de co-morbidités, viennent plus souvent du domicile et moins souvent d'un établissement médicalisé de long-séjour que ceux qui reçoivent une bétalactamine seule.⁷²⁻⁷⁴ Bien que certaines de ces études aient ajusté pour l'âge, les co-morbidités ou la gravité de la pneumonie dans des modèles multivariés, des facteurs de confusion non-mesurés persistent probablement. Par exemple, l'état fonctionnel d'un patient

(sa capacité à se mobiliser et son autonomie dans l'exécution des actes de la vie quotidienne) a un impact pronostic important dans la pneumonie, mais n'est en général pas mesuré dans les études observationnelles.⁷⁵⁻⁷⁶

Au vu de la controverse existant, et en l'absence (à l'époque ou l'étude présentée plus loin a été réalisée) d'essai clinique randomisé, nous avons donc conduit un essai randomisé afin de comparer une monothérapie de bêtalactamine à une combinaison de bêtalactamine et de macrolide dans la pneumonie acquise à domicile de gravité intermédiaire.

Research

Original Investigation

β -Lactam Monotherapy vs β -Lactam–Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia A Randomized Noninferiority Trial

Nicolas Garin, MD; Daniel Genné, MD; Sebastian Carballo, MD, DPhil; Christian Chuard, MD; Gerhardt Eich, MD; Olivier Hugé, MD, MPH; Olivier Lamy, MD; Mathieu Nendaz, MD, MHPF; Pierre-Auguste Patignat, MD; Thomas Porneger, MD, PhD; Olivier Rutschmann, MD, MPH; Laurent Saravali, MD; Stephan Harbarth, MD, MS; Arnaud Perrier, MD

IMPORTANCE The clinical benefit of adding a macrolide to a β -lactam for empirical treatment of moderately severe community-acquired pneumonia remains controversial.

OBJECTIVE To test noninferiority of a β -lactam alone compared with a β -lactam and macrolide combination in moderately severe community-acquired pneumonia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Open-label, multicenter, noninferiority, randomized trial conducted from January 13, 2009, through January 31, 2013, in 580 immunocompetent adult patients hospitalized in 6 acute care hospitals in Switzerland for moderately severe community-acquired pneumonia. Follow-up extended to 90 days. Outcome assessors were masked to treatment allocation.

INTERVENTIONS Patients were treated with a β -lactam and a macrolide (combination arm) or with a β -lactam alone (monotherapy arm). *Legionella pneumophila* infection was systematically searched and treated by addition of a macrolide to the monotherapy arm.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Proportion of patients not reaching clinical stability (heart rate <100 /min, systolic blood pressure >90 mm Hg, temperature $<38.0^{\circ}\text{C}$, respiratory rate <24 /min, and oxygen saturation $>90\%$ on room air) at day 7.

RESULTS After 7 days of treatment, 120 of 291 patients (41.2%) in the monotherapy arm vs 97 of 289 (33.6%) in the combination arm had not reached clinical stability (7.6% difference, $P = .07$). The upper limit of the 1-sided 90% CI was 13.0%, exceeding the predefined noninferiority boundary of 8%. Patients infected with atypical pathogens (hazard ratio [HR], 0.33; 95% CI, 0.13–0.85) or with Pneumonia Severity Index (PSI) category IV pneumonia (HR, 0.81; 95% CI, 0.59–1.10) were less likely to reach clinical stability with monotherapy, whereas patients not infected with atypical pathogens (HR, 0.99; 95% CI, 0.80–1.22) or with PSI category I to III pneumonia (HR, 1.06; 95% CI, 0.82–1.36) had equivalent outcomes in the 2 arms. There were more 30-day readmissions in the monotherapy arm (7.9% vs 3.1%, $P = .01$). Mortality, intensive care unit admission, complications, length of stay, and recurrence of pneumonia within 90 days did not differ between the 2 arms.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE We did not find noninferiority of β -lactam monotherapy in patients hospitalized for moderately severe community-acquired pneumonia. Patients infected with atypical pathogens or with PSI category IV pneumonia had delayed clinical stability with monotherapy.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT00818610

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.4887
Published online October 6, 2014.

Copyright 2014 American Medical Association. All rights reserved.

Invited Commentary
Supplemental content at
jamainternalmedicine.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Nicolas Garin, MD, Division of Internal Medicine, Hôpital Riviera-Chablais, Route de Morgins 54, 1870 Monthey, Switzerland (nicolas.garin@hopitalkuchablais.ch).

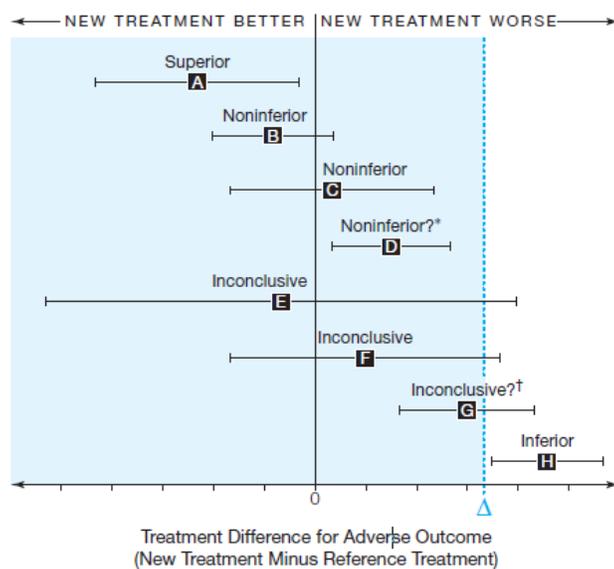
Conclusion et perspectives

Nous avons conduit cet essai clinique afin de tester si l'administration empirique d'une bêta-lactamine seule était non-inférieure à la combinaison d'une bêta-lactamine et d'un macrolide, ceci dans un contexte où les recommandations cliniques en faveur de l'un ou l'autre traitement étaient basées sur des preuves de faible qualité.

Avec une différence dans la proportion de patients cliniquement stables après 7 jours de traitement de 7.6% (IC 95 % -0.8% à 16.0%), et une marge de non-infériorité clairement dépassée, nous avons rejeté l'hypothèse de non-infériorité. Pour autant, la différence de proportions n'est pas non plus significativement en faveur d'une supériorité de la combinaison, et les résultats de notre étude doivent être qualifiés d'indéterminés.⁷⁷ (Figure 2)

FIGURE 2 Interprétation des résultats d'une étude de non-infériorité basée sur l'intervalle de confiance, selon la déclaration CONSORT⁷⁷

Les résultats de notre étude correspondent au scénario F ci-dessous

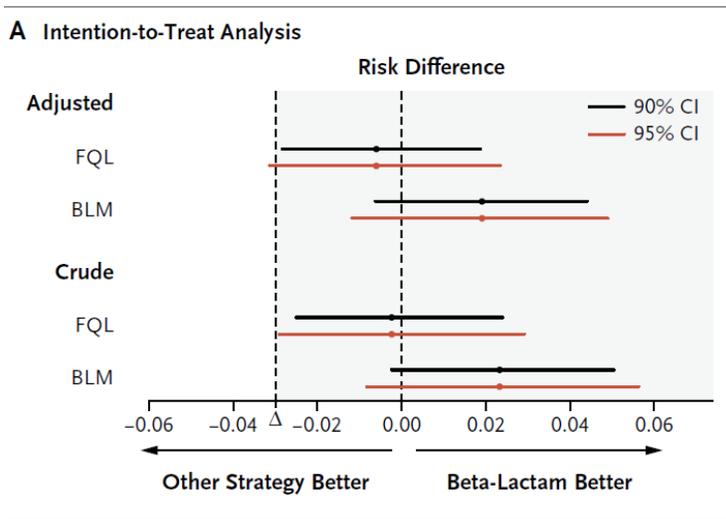


Néanmoins, une analyse de sous-groupe suggère une supériorité de la combinaison chez les patients avec une gravité plus importante de la maladie. De plus, le risque de réadmission

(l'un des critères de jugement indésirables) est en faveur de la combinaison. Enfin, la mortalité à 30 et 90 jours tend à être inférieure avec la combinaison, mêmes si les valeurs p ne sont pas significatives.

D'autre part, un 2^e essai clinique employant une technique de randomisation par clusters est paru en 2015, qui a inclus 2283 patients hospitalisés pour pneumonie de gravité moyenne répartis dans trois bras de traitement : un bras bêta-lactamine seule, un bras bêta-lactamine plus macrolide, et un bras fluoroquinolone.⁷⁸ Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours, avec une marge de non-infériorité de 3 %. Les analyses ont montré une différence de mortalité non significative de 1.9% (IC 95% -0.6 à 4.4) en faveur du bras bêta-lactamine dans la comparaison avec la combinaison, et de -0.6% (IC 95% -2.8 à 1.9) en faveur du bras fluoroquinolone dans la comparaison avec la bêta-lactamine. **(Figure 3, tirée de la référence 78)** Il n'y avait pas de différence dans la durée d'hospitalisation ni dans les complications. Les auteurs ont donc conclu à la non-infériorité de la monothérapie de bêta-lactamine vis à vis des deux autres bras.

Figure 3 Différence de mortalité à 90 jours et intervalles de confiance à 90% et 95%



FQL :fluoroquinolone BLM : combinaison bêta-lactamine et macrolide ; la ligne en pointillé correspond à la marge de non-infériorité de 32%

Malheureusement, le temps jusqu'à stabilité clinique n'était pas mesuré, ce qui empêche une comparaison directe avec les résultats de notre essai clinique. Cette étude a été critiquée notamment du fait que les patients pouvaient recevoir d'autres antibiotiques que ceux de la stratégie à laquelle ils étaient assignés, sur la base du jugement des cliniciens. Ceci était le cas chez 28.6 % des patients du bras bêta-lactamine seule, 27.2% des patients du bras combinaison, et 19.8% du bras fluoroquinolone. D'autre part, l'absence d'évaluation d'un critère de jugement précoce (comme par exemple le temps jusqu'à stabilité clinique) n'a peut-être pas permis de montrer l'avantage de l'un des traitements proposés sur la vitesse de résolution de la pneumonie, un critère de jugement pertinent s'agissant de pneumonies de gravité moyenne où la mortalité est faible.

Une revue systématique récente, incorporant huit études observationnelles qui ont ajusté pour les facteurs pronostics dans un modèle multivarié, et les deux essais cliniques randomisés disponibles actuellement, recommande dans ses conclusions l'utilisation soit de la combinaison bêta-lactamine-macrolide, soit d'une fluoroquinolone.⁷⁹ Les auteurs reconnaissent que cette recommandation est basée sur des preuves de faible qualité issues des 8 études observationnelles incluses. Ils estiment que les résultats discordants des 2 essais randomisés et les limitations méthodologiques discutées plus haut concernant le second essai, ne permettent pas d'établir une recommandation plus solide. Nous travaillons actuellement avec les auteurs néerlandais du second essai clinique randomisé sur une méta-analyse sur données individuelles en espérant augmenter ainsi la précision de notre estimation et la capacité à détecter un effet différentiel dans certains sous-groupes. Nous espérons ainsi identifier plus précisément les patients réellement à même de bénéficier d'une combinaison bêta-lactamine-macrolides.

En conclusion du présent travail, nous n'avons pas pu démontrer qu'une monothérapie de bêta-lactamine mène à des résultats cliniques équivalents à une combinaison macrolide-bêta-lactamine chez des patients hospitalisés pour une pneumonie de gravité moyenne. La combinaison pourrait être particulièrement avantageuse chez les patients présentant des pneumonies plus graves (en catégorie PSI IV ou plus, ou avec un score de CURB-65 de 2 ou plus). Néanmoins, l'avantage observé est modeste, correspondant à une diminution du temps jusqu'à résolution des anomalies des paramètres vitaux d'une demi-journée en moyenne, sans répercussion sur la longueur de séjour, les événements indésirables étaient comparables dans

les deux bras. Cette étude n'était pas dessinée pour montrer des différences de mortalité, ni pour étudier l'impact des deux stratégies sur la flore microbienne.

Actuellement, nous n'avons donc pas suffisamment de données pour trancher de manière définitive le débat concernant l'antibiothérapie empirique dans la pneumonie de gravité moyenne. La réponse à cette question pourrait de plus différer selon que l'on se place dans la perspective du patient (minimiser le risque vital et les effets indésirables, maximiser la vitesse de résolution des symptômes) ou de la société (minimiser l'apparition de bactéries résistantes). Les recherches futures devraient déterminer s'il existe un net avantage de l'une des stratégies chez les patients présentant des pneumonies plus graves que ceux inclus dans les deux essais randomisés ; si le profil d'effets indésirables de ces trois stratégies dans la population âgée et polymorbide diffère significativement ; et quel est leur impact sur l'apparition de bactéries multi résistantes. D'ici-là, une attitude différenciée et prudente pourrait être de traiter par bêtalactamine seule les patients avec une pneumonie à bas risque de mauvaise évolution, par exemple en catégorie de risque PSI I à III ou avec un score CURB-65 de 0 ou 1, et de réserver la combinaison macrolide-bêtalactamine aux patients à plus haut risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1-59.
2. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010;10:279-87.
3. Lopez A, Amaro R, Polverino E. Does health care associated pneumonia really exist? *Eur J Intern Med* 2012;23:407-11.
4. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with Especial Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.
5. Kingston JR, Chanock RM, Mufson MA, et al. Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961;176:118-23.
6. Shames JM, George RB, Holliday WB, Rasch JR, Mogabgab WJ. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch Intern Med* 1970;125:680-4.
7. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
8. Jain S, Self WH, Wunderink RG. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization. *N Engl J Med* 2015;373:2382.
9. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1065-79.
10. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590-5.
11. Spindler C, Stralin K, Eriksson L, et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults--Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012;44:885-902.
12. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *Bmj* 2014;349:g6722.
13. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
14. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
15. Woodhead M. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2011;38:1250-1.
16. Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012;70:90-101.
17. Blasi F, Garau J, Medina J, Avila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 2013;14:44.
18. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013;8:e60273.
19. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999;106:385-90.
20. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;62:817-23.
21. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011;66:340-6.

Mis en forme : Français (Suisse)

Mis en forme : Français (Suisse)

22. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:230-7.
23. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J Suppl* 2002;36:3s-8s.
24. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2002;2:404-15.
25. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:1596-600.
26. Universität Bern, 2014. (Accessed at <http://www.anresis.ch/>)
27. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002;35:556-64.
28. Lynch IJ, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 1:S27-46.
29. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307-16.
30. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728, table of contents.
31. Meyer Sauteur PM, Bleisch B, Voit A, et al. Survey of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14041.
32. Principi N, Esposito S. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: its role in respiratory infection. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:506-11.
33. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
34. Idris SF, Chilvers ER, Haworth C, McKeon D, Condliffe AM. Azithromycin therapy for neutrophilic airways disease: myth or magic? *Thorax* 2009;64:186-9.
35. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
36. Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660-7.
37. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *Jama* 2013;309:1260-7.
38. Kadota J, Mukae H, Ishii H, et al. Long-term efficacy and safety of clarithromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Respir Med* 2003;97:844-50.
39. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
40. Giamarellos-Bourboulis EJ, Mylona V, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1111-8.
41. Spyridaki A, Raftogiannis M, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in inflammatory markers of patients with ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by Gram-negative bacteria: results from a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3819-25.
42. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4.
43. Metersky ML, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007;131:466-73.

Code de champ modifié

44. Johansen HK, Jensen TG, Dessau RB, Lundgren B, Fridodt-Moller N. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:973-80.
45. Dwyer R, Ortvist A, Aufwerber E, et al. Addition of a macrolide to a ss-lactam in bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:518-21.
46. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Pittet D. Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:688-90.
47. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
48. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;340:c2096.
49. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1288-97.
50. Greenberg D, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Dagan R. The association between antibiotic use in the community and nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Bedouin children. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:776-82.
51. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659-65.
52. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005;41:118-21.
53. Rothermel CD. Penicillin and macrolide resistance in pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance affect clinical outcomes? *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 4:S346-9.
54. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:171-9.
55. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 2003;36:1006-12.
56. Becerra MB, Becerra BJ, Banta JE, Safdar N. Impact of *Clostridium difficile* infection among pneumonia and urinary tract infection hospitalizations: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *BMC Infect Dis* 2015;15:254.
57. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1951-61.
58. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:881-91.
59. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD002109.
60. Skalsky K, Yahav D, Lador A, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Macrolides vs. quinolones for community-acquired pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:370-8.
61. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:1269-77.
62. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004418.
63. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1173-80.
64. Briasoulis A, Agarwal V, Pierce WJ. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology* 2011;120:103-10.

65. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013;381:496-505.
66. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90.
67. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12:121-7.
68. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2013;368:1704-12.
69. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *Jama* 2014;311:2199-208.
70. Laifer G, Flückiger U, Scheidegger C, et al. Management of Community Acquired Pneumonia (CAP) in Adults (ERS/ESCMID guidelines adapted for Switzerland) 2005.
71. Nie W, Li B, Xiu Q. beta-Lactam/macrolide dual therapy versus beta-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1441-6.
72. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007;30:525-31.
73. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttrop N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1025-33.
74. Ewig S, Hecker H, Suttrop N, Marre R, Welte T. Moxifloxacin monotherapy versus ss-lactam mono- or combination therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Infect* 2011;62:218-25.
75. Marrie TJ, Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005;127:1260-70.
76. Majumdar SR, McAlister FA, Eurich DT, Padwal RS, Marrie TJ. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *Bmj* 2006;333:999.
77. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Jama* 2006;295:1152-60.
78. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1312-23.
79. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Jama* 2016;315:593-602.