



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



INFECTIOLOGIE RESPIRATOIRE

Pneumonies : actualités thérapeutiques et épidémiologiques

Pneumonia: news in therapy and epidemiology

E. Catherinot

Service de pneumologie, Pôle des maladies des voies respiratoires, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes

Dans le monde, la pneumonie demeure la première cause de mortalité par maladie infectieuse, responsable de 3,5 millions de décès en 2008 (6,2 % des décès) (données OMS). Bien que d'autres modalités de la prise en charge thérapeutique aient un impact sur celle-ci, l'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée est déterminante pour le pronostic. L'évolution de l'épidémiologie des résistances et des pathogènes rencontrés est donc importante à prendre en compte dans les choix thérapeutiques.

Le congrès de l'ATS a été l'occasion de présenter des travaux récents sur l'épidémiologie des pneumonies communautaires et liées aux soins ainsi que leurs traitements.

Épidémiologie des pneumonies communautaires

Les résultats d'une grande étude prospective multicentrique sur l'étiologie de pneumonies aiguës communautaires (PAC) hospitalisées, menée par le CDC, l'étude EPIC, ont été présentés par Jain (CDC, Atlanta, États-Unis). Les patients ont été recrutés dans 5 hôpitaux de Nashville et de Chicago. Les explorations diagnostiques comportaient : antigène urinaire légionelle et pneumocoque, hémoculture, PCR *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* sur le sang, sérologie et PCR

sur écouvillon nasopharyngé ou oropharyngé (NP/OP) pour adénovirus, coronavirus, métapneumovirus, influenza, parainfluenza, VRS, *Chlamydia* et mycoplasme (sérologie seule pour ce dernier), ECBC, PCR et culture pour légionelle sur l'expectoration. S'ils étaient réalisés, le liquide pleural et le liquide de lavage alvéolaire étaient analysés pour l'étude, 2 483 patients ont été inclus (femmes : 51 %, âge moyen 58 ans). Les échantillons sanguins, urinaires et NP/OP ont pu être recueillis chez la plupart des patients (Tableau 1).

Tableau 1 Examens microbiologiques réalisés.

Type d'échantillon	Nombre (%) testé avec résultats utilisables
Écouvillon NP/OP	2 440 (98)
Hémoculture	2 238 (90)
Urine	2 131 (86)
ECBC de qualité*	211 (9)
Liquide pleural	84 (3)

* Moins de 10 cellules épithéliales et plus de 25 leucocytes par champ.

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e.catherinot@hopital-foch.org (E. Catherinot).

Les étiologies identifiées sont représentées dans la figure 1. Les virus respiratoires étaient les plus fréquemment retrouvés représentant 25 % des isollements ($n = 597$; dont rhinovirus : 206, influenza : 125, metapneumovirus : 87, VRS : 66, parainfluenza : 58, coronavirus : 57). Au sein des bactéries identifiées, *S. pneumoniae* était comme attendu en tête ($n = 115$, 4,7 %) suivi de *M. pneumoniae*, des entérobactéries, de *S. aureus* et *L. pneumophila* chez environ 2 %. Cette large étude souligne donc l'importance des virus respiratoires dans l'étiologie des pneumonies communautaires, auparavant sous-estimée en l'absence de techniques de détection disponible. Reste à déterminer s'ils sont surtout la cause d'une surinfection bactérienne non documentée ou si la pneumonie peut être uniquement d'origine virale en dehors d'un contexte d'immunodépression.

Une analyse émanant de cette étude EPIC répond indirectement à cette question [1]. Les auteurs ont corrélé le taux de procalcitonine (pCT) aux étiologies des pneumonies chez 1 866 adultes de l'étude pour lesquels le dosage était disponible. La médiane du taux de pCT était plus faible au cours des pneumonies virales (0,09 ng/ml) qu'au cours des pneumonies bactériennes à pyogène (2,11 ng/ml), ou lorsqu'une bactérie atypique était identifiée (0,20 ng/ml). Les patients n'ayant aucun pathogène identifié (65 %) avaient un taux médian à 0,14 ng/ml. Au total, 59 % des patients avaient un taux de pCT $\leq 0,25$ ng/ml. En conclusion de ce travail, un faible taux de pCT peut être observé dans une large proportion de patients adultes hospitalisés pour pneumonie. Une étiologie virale de la pneumonie pourrait expliquer ces résultats pour une partie d'entre eux.

Pour terminer, les virus respiratoires non grippaux semblent jouer un rôle important dans le développement des pneumonies. La recherche en thérapeutique anti-infectieuse respiratoire devrait s'intéresser à leur prévention vaccinale et leur traitement.

Épidémiologie des pneumonies liées aux soins

Il existe un débat sur la fréquence des pathogènes multirésistants et en conséquence l'antibiothérapie optimale

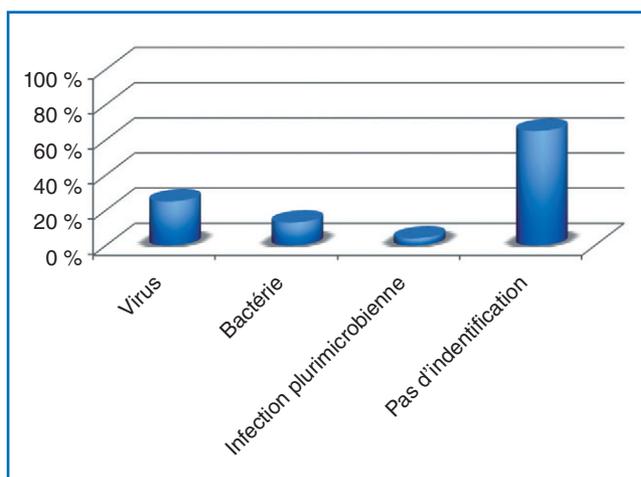


Figure 1. Étiologie des pneumopathies aiguës communautaires hospitalisées.

des pneumonies liées aux soins (HCAP pour *Health care associated pneumonia*). Il est probable que la diversité des situations de soins résulte en une diversité de risque de colonisation à des pathogènes résistants.

Smith et al. ont analysé les données microbiologiques des 91 patients hémodialysés inclus dans l'étude EPIC [2]. Il s'agit de la plus large étude chez ce groupe de malades. Ils n'avaient par définition (critère d'exclusion de l'étude EPIC) aucun critère associé d'HCAP. Une bactérie était identifiée chez 12 (13 %) patients, un virus chez 18 (20 %), ce qui est comparable au reste de la population de l'étude. Les bactéries identifiées étaient *S. aureus* : 5 (résistant à la méticilline [SARM] = 3), *S. pneumoniae* : 3, *Streptococcus sp.* : 2, entérobactérie : 2. Les 2 entérobactéries identifiées ne produisaient pas de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Cinquante-sept patients ont reçu une antibiothérapie à large spectre (3 sans couverture d'un SARM), 26 une antibiothérapie de PAC, 9 une antibiothérapie de PAC associée à la couverture d'un SARM. Il n'y avait pas de différence d'évolution entre les 3 groupes. En conclusion, l'antibiothérapie d'une PAC chez le patient hémodialysé sans autre critère d'HCAP devrait couvrir un SARM mais la couverture en première intention d'une entérobactérie BLSE ne semble pas nécessaire.

Jeon et al. ont recherché les critères usuels d'HCAP et les comorbidités associés à l'identification d'une bactérie multirésistante (BMR) chez les patients hospitalisés pour pneumonie acquise dans la communauté [3]. Ils avaient exclu les patients immunodéprimés et les pneumonies nosocomiales. Parmi les 1 938 patients admis consécutivement, 1 215 ont été inclus dans l'étude. Une bactérie était identifiée chez 299 (BMR : $n = 69$). En analyse multivariée, les facteurs de risque significativement associés à une pneumonie à BMR étaient l'institutionnalisation (*odds ratio* = 6,9), une hospitalisation dans les 3 mois précédents (OR = 2,5), une antibiothérapie dans les 30 jours précédents (OR = 2,1), une pathologie respiratoire chronique (OR = 2,1). Ils ne retrouvaient pas d'association significative avec l'hémodialyse, les soins de plaie à domicile ou la chimiothérapie récente.

En conclusion, les recommandations concernant l'antibiothérapie des HCAP nécessitent d'être affinées après réévaluation du niveau de risque de BMR en fonction des situations.

Actualités en antibiothérapie

Jameson a présenté les résultats d'une étude de phase II comparant la solithromycine ($n = 65$) à la lévofloxacine (750 mg/j pendant 5 jours, $n = 67$) [4]. La solithromycine est un fluoroketide, macrolide de 4^e génération actif sur les souches de *S. pneumoniae* et de *M. pneumoniae* résistantes aux autres macrolides. Elle est administrable par voie intraveineuse ou orale, et présente les propriétés anti-inflammatoires observées chez une partie des macrolides. En intention de traiter, un succès clinique était comparable dans les 2 groupes (84,6 % et 86,6 %, respectivement). Il n'y avait pas plus d'effets indésirables et d'arrêt de traitement dans le groupe solithromycine. Il n'était pas observé d'allongement du QT dans les

2 groupes. Ces résultats incitent à la réalisation d'une étude de phase III.

Parmi les autres macrolides d'utilisation courante en pathologie respiratoire, l'azithromycine tient un rôle à part du fait de son utilisation de plus en plus fréquente dans les pathologies inflammatoires chroniques des bronches. Il a en effet démontré un bénéfice sur le nombre d'exacerbation dans la BPCO, la mucoviscidose, la DDB hors mucoviscidose [5-7]. Cependant, une augmentation du risque de complications cardiaques a également été soulignée récemment. Il existe une controverse sur l'intérêt de l'utilisation des macrolides dans le traitement des pneumonies. Une diminution de la mortalité a été rapportée dans des études préliminaires et attribuée à leurs propriétés anti-inflammatoires.

Mortensen et al. ont réalisé une large étude sur la base de données des vétérans américains. Ils ont inclus 43 301 patients âgés de plus de 65 ans ayant reçu de l'azithromycine en association avec une bêta-lactamine *versus* une fluoroquinolone antipneumococcique ou une association bêta-lactamine-fluoroquinolone [8]. Les patients étaient âgés de 75 ans en moyenne, dont 98,2 % d'hommes. Il n'y avait pas de différence dans les comorbidités des 2 populations. En utilisant un score de propension incluant 39 facteurs confondants, ils ont observé une faible augmentation du nombre d'événements cardiaques à J90 (*odds ratio* : 1,04 et 1,05 pour l'insuffisance cardiaque et l'arythmie, respectivement) mais une diminution de la mortalité avec un OR de 0,84 (IC 0,80 à 0,88). En conclusion, cette large étude est en faveur de l'utilisation de l'azithromycine dans le traitement des pneumonies sévères. À ce jour, cette molécule n'a cependant pas l'AMM en France dans le traitement des pneumonies.

Le traitement optimal de la légionellose n'a jusqu'à présent pas bénéficié d'études de haut niveau de preuve. Herrera et al. ont rapporté les résultats d'une étude longitudinale multicentrique prospective espagnole ayant inclus 1 314 PAC [9]. Une légionellose était identifiée chez 148 (11,2 %) patients d'âge moyen de 62 ans (hommes : 70 %). Cinquante-cinq (37,2 %) avaient reçu une monothérapie par macrolide (groupe A), 81 (54,7 %) une fluoroquinolone (groupe B). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur la durée d'hospitalisation (A : 8,33 ± 4,2 jours vs B : 9,15 ± 6,8 ; $p = 0,52$), la nécessité d'une admission en soins intensifs (A : 5,5 % vs B : 7,4 % ; $p = 0,58$), la ventilation mécanique (A : 3,6 % vs B : 4,9 % ; $p = 0,7$), la mortalité (A : 5,5 % vs B : 1,2 % ; $p = 0,25$). Cette étude non randomisée est en faveur d'une

équivalence des traitements par macrolide ou fluoroquinolone dans le traitement des légionelloses.

Les macrolides semblent donc avoir de l'avenir dans le traitement des pneumonies.

Liens d'intérêts

E. Catherinot : Formation des délégués AstraZeneca sur le traitement des pneumonies communautaires.

Références

- [1] Balk, R, Self WH, Woodworth A, Courtney DM, Waterer GW, Grijalva C, et al. Association Of Pathogens Detected In Community-Acquired Pneumonia (CAP) With Serum Procalcitonin (PCT) Among Adults: Preliminary Results From The CDC Etiology Of Pneumonia In The Community (EPIC) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1153.
- [2] Smith SB, Luqman AA, Self WH, Grace B, Balk RA, Fakhran S, et al. Etiology Of Pneumonia In Hemodialysis Patients: Preliminary Results From The Centers For Disease Control And Prevention Etiology Of Pneumonia In The Community (EPIC) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1155.
- [3] Jeon K, Jeong BH, Yoo H, Koh, WJ. Risk Of Potentially Drug-Resistant Pathogens In Hospitalized Patients Coming From The Community With Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A3223.
- [4] Jamieson B, Oldach DW, Clark K, Fernandes P, Das A. Solithromycin, A Novel IV And Oral Fluoroketolide, With Enhanced Antibacterial And Immunomodulatory Activity For CABP. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1697.
- [5] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD002203.
- [6] Wong CA, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, et al. Azithromycin decreases exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3657.
- [7] Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
- [8] Mortensen EM, Halm E, Fine M, Anzueto A. Azithromycin Is Associated With Increased Cardiac Events But Lower Mortality For Patients Hospitalized With Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1144.
- [9] Herrera S, Cervera A, Fernandez Fabrellas E, M.C. Aguar E, Sanz Herrero F, Briones ML, et al. Differences Between Macrolides And Quinolones Treatment In Legionella Pneumonia Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:A1681.