



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

MISE AU POINT

Antibiothérapie de la Légionellose de l'Adulte

Christian Chidiac, Infectiologue (Lyon),

J.D. Cavallo, microbiologiste (Paris), D. Ché, épidémiologiste (InVS), R. Cohen, pédiatre (Créteil), N.

Dumarcet, Afssaps, M. Garré, infectiologue (Brest), S. Jarraud, CNR Légionella (Lyon), S. Kouzan,
pneumologue (Chambéry), I. Pellanne, Afssaps, C. Perronne, infectiologue (Garches), P.

Petitpretz, pneumologue (Le Chesnay), A. Thiébaud, hématologue (Grenoble).

Validation le 3 juin 2001 par le Comité de Validation des Recommandations de l'AFSSAPS

Avertissement

- **Ce diaporama est destiné à favoriser la diffusion de la Mise au Point « Antibiothérapie de la Légionellose de l'Adulte ».**
- **Il constitue une synthèse du document source auquel il ne saurait se substituer.**
- **Seule la Mise au Point* « Antibiothérapie de la Légionellose de l'Adulte » constitue le document officiel de la recommandation.**

* disponible sur le site de l'AFSSAPS (www.afssaps.fr), et prochainement publiée dans Médecine et Maladies Infectieuses).

Introduction

- **Légionellose:**
 - Maladie connue depuis 1976
 - Déclaration Obligatoire
 - Évolution favorable dans la majorité des cas
- **Principal agent :**
 - *L. pneumophila*
 - 90% des cas sont liés au sérogroupe 1.
- **Épidémiologie en France :**
 - Cas notifiés : 1206
 - 0,5% à 7,2 % des PAC
 - Taux d'incidence : 1,9/105 habitants
 - Létalité : 11 %

Modalités de Transmission, Cibles (I)

- **Réservoir**

- Milieu naturel (eaux, terre) et artificiel (réseaux d'eau chaude, tours aéro-réfrigérantes).

- **Prolifération**

- Dans les sites hydriques lorsque les conditions de son développement sont réunies, particulièrement entre 25 et 42°C :
 - Réseaux d'eau chaude collectifs (hôpitaux, hôtels, immeubles),
 - Tours aéro-réfrigérantes (circuits chauds industriels ou groupes frigorifiques utilisés en climatisation, en froid industriel ou commercial),
 - Systèmes de traitement d'air (batteries froides, techniques d'humidification de l'air),
 - Autres installations (bains à remous ou à jets, balnéothérapie ou thermalisme, humidificateurs, fontaines décoratives, équipements de thérapie respiratoire par aérosols,...).

Modalités de Transmission, Cibles (II)

- **Contamination et transmission**

- Voie respiratoire, inhalation d'aérosol d'eau contaminée
- Instillation directe au niveau des bronches est possible
- Contamination par ingestion d'eau non démontrée
- Transmission interhumaine non documentée

- **Facteurs favorisants et populations à risques**

- Facteurs favorisants identifiés : 70 % des cas (DO)
 - âge avancé,
 - tabagisme,
 - diabète, maladie pulmonaire chronique, néoplasie, insuffisance rénale sévère,
 - déficit immunitaire (traitements immuno-suppresseurs au long cours, anti-TNF alpha, corticothérapie par voie générale).

Diagnostic de la Légionellose

- **Pneumonie clinique et radiologique**
- **Éléments d'orientation**
 - Signes extra-respiratoires : neurologiques, digestifs, cardiaques, ...
 - Situations favorisantes : notion de voyage, notion d'exposition à l'eau en aérosol,
 - Contexte épidémique : recherche d'autres cas, notion d'alerte locale ou régionale,
 - Histoire de la maladie : échec d'un traitement initial par bêta-lactamines à visée anti-pneumococcique correctement prescrit.
- **Confirmation biologique**
 - Antigène de *L. pneumophila* de sérotype 1 (Lp1) dans les urines +++
 - Cultures (pvt expectoration, hémocultures) :
 - **Encouragées en ambulatoire, fortement recommandées en hospitalisation**
 - Diagnostic, enquête épidémiologique, comparaison des souches (méthodes génotypiques).
 - PCR :
 - Si forte suspicion clinique et Ag-urie LP1 négative

Antibiothérapie Curative

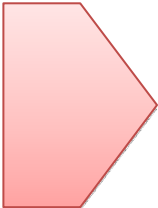
Principes (I)

- ***Legionella*** : bactérie à développement intra cellulaire
- **Bétalactamines** : inefficacité
- **Antibiotiques actifs** :
 - Macrolides, azithromycine
 - Fluoroquinolones :
 - Ofloxacin, ciprofloxacine
 - Quinolone « respiratoire » : lévofloxacine, moxifloxacine
 - Rifampicine

Principes (II)

- **Macrolides : Traitement de référence historique**

- Érythromycine :
 - Intolérance digestive, Interactions médicamenteuses, troubles du rythme cardiaque, contraintes liées à l'administration injectable, veinotoxicité.
- Clarithromycine, roxithromycine, josamycine > érythromycine
- Spiramycine :
 - moindre efficacité *in vitro*,
 - mais sans impact clinique,
 - moins d'interactions,
 - disponible par voie PO et IV
- Azithromycine :
 - Activité +++ *in vitro*, modèles animaux
 - Documentation clinique



L'efficacité clinique des macrolides n'a pas été prise en défaut dans le traitement de la légionellose

Principes (III)

- **Fluoroquinolones**

- ***In vitro*** :

- Fluoroquinolones > macrolides
 - Lévofoxacine et moxifloxacine > ofloxacine et ciprofloxacine.

- **Modèles animaux :**

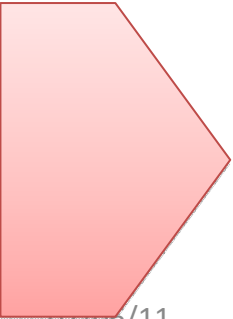
- Fluoroquinolones > macrolides
 - Azithromycine = fluoroquinolones

- **Efficacité clinique démontrée**

- La plus large : lévofoxacine et ofloxacine, y compris formes sévères
 - Expérience clinique quasi-inexistante : moxifloxacine

Principes (IV)

- **Limitation à l'utilisation des fluoroquinolones**
 - Progression des résistances et l'impact écologique de cette famille : limiter l'usage aux seules formes graves
 - Profil de sécurité d'emploi
- **Moxifloxacin**
 - Effets indésirables hépatiques parfois sévères,
 - Potentiel d'allongement de l'intervalle QTc, (EMA Working Group)
 - Restrictions d'indications mentionnées au niveau de l'AMM (exclusion des formes sévères pour la voie orale),
 - Association aux macrolides IV contre indiquée



La moxifloxacin est réservée au traitement des PAC lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé. Du fait de ce profil de risque, la moxifloxacin est exclue de la stratégie thérapeutique de la légionellose

Principes (V)

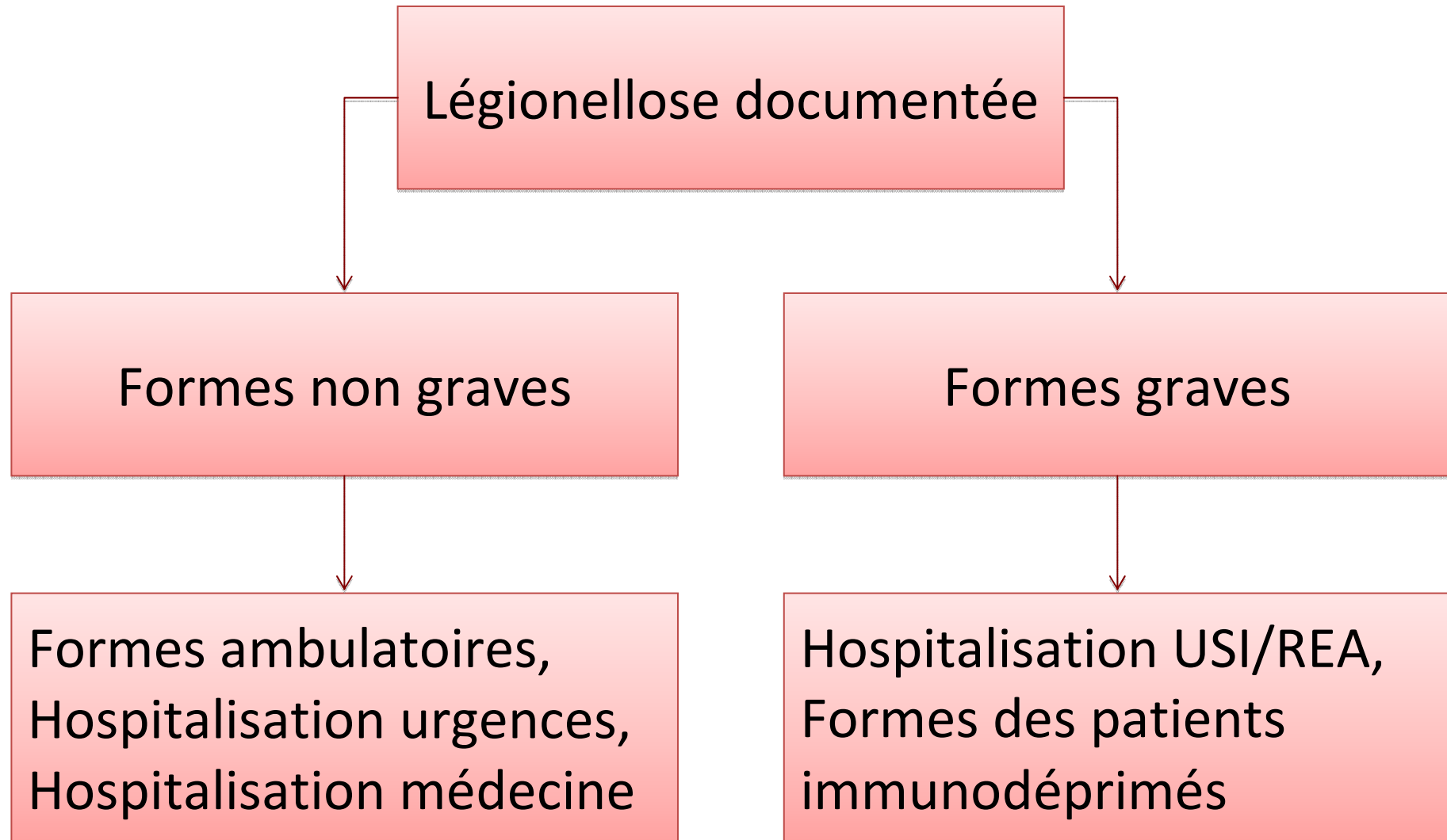
- **Rifampicine**

- Non recommandée en monothérapie
- N'est à utiliser qu'en association (macrolide ou FQ)
- Greffé = prudence : RIF diminue l'activité immunosuppressive de la ciclosporine et des corticoïdes, favorisant un rejet

- **Associations :**

- Bithérapie consacrée par l'usage (formes graves, immunodéprimés), sans preuve de supériorité par rapport à une monothérapie.
- Associations comportant la rifampicine : non recommandées
 - Moindre efficacité en association avec la clarithromycine
 - Interactions médicamenteuses chez les patients greffés et les patients polymédicamentés, sans bénéfice clinique.
- Associations FQ + macrolides
 - Ofloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine :
 - Prudence si association aux macrolides (ECG, Kaliémie)
 - Moxifloxacine + macrolide : association contre indiquée (EMA)

Stratégie Thérapeutique



Stratégie du Choix Antibiotique (I)

Formes non graves :

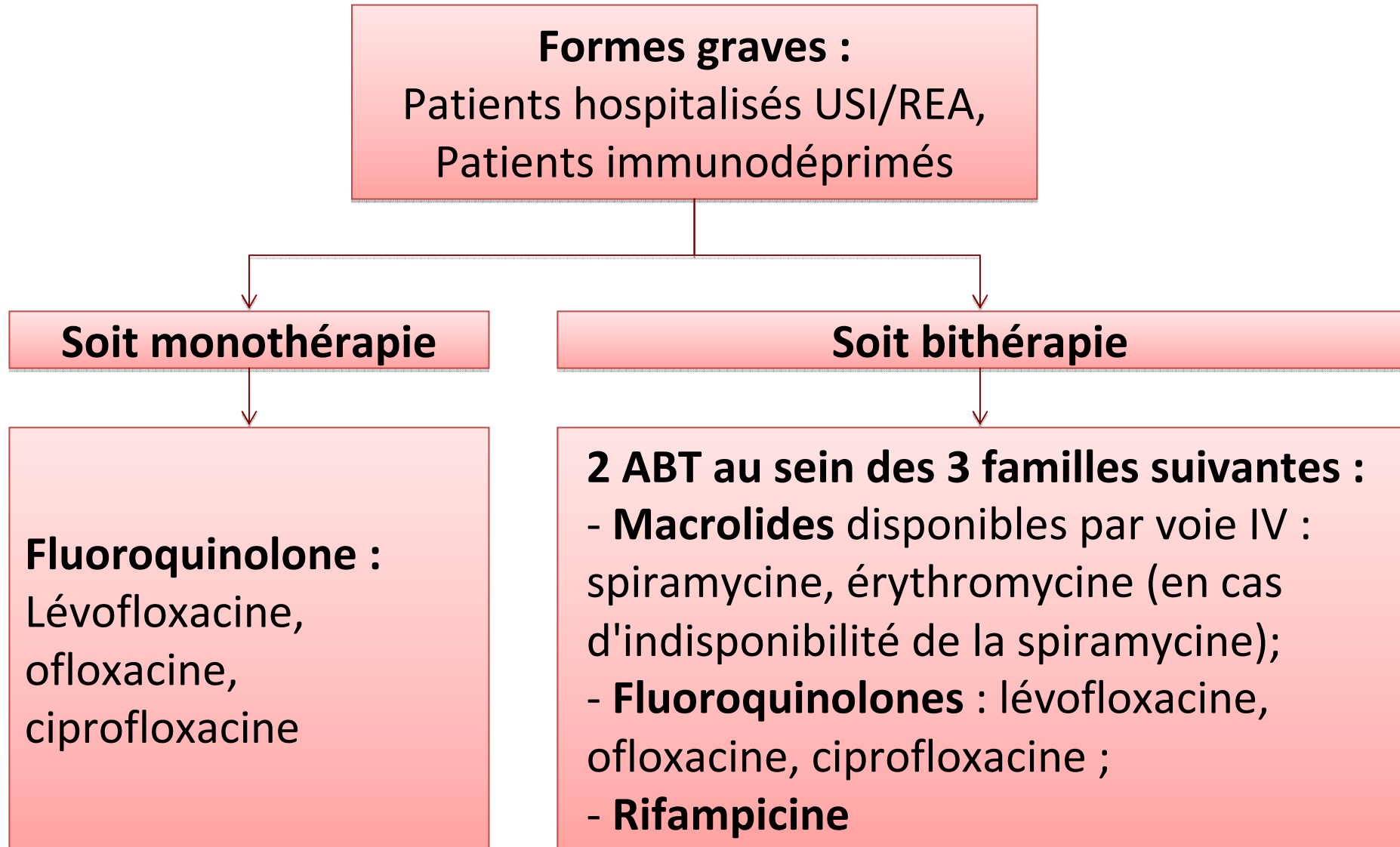
Patients ambulatoires,
Patients hospitalisés aux urgences,
Patients hospitalisés en médecine



Monothérapie par macrolide :

Azithromycine (hors AMM)
Clarithromycine, roxithromycine, josamycine,
spiramycine, érythromycine

Stratégie du Choix Antibiotique (II)



Familles d'antibiotiques - Substances actives	Posologies (Posologies quotidiennes établies pour un adulte aux fonctions rénale et hépatique normales)	
Macrolides	azithromycine	PO : 500 mg x 1/j
	clarithromycine	PO (standard) : 500 mg x 2/j
	roxithromycine	PO : 150 mg x 2/j
	josamycine	PO: 1 g x 2/j
	spiramycine	IV: 3 M UI x 3/j PO : 9 M UI /j en 2 ou 3 prises
	érythromycine	IV : 1 g x 3 à 4/j (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) ; PO : 1 g x 3/j
Fluoroquinolones	lévofloxacine	IV ou PO: 500 mg x 1 à 2/j
	ofloxacine	IV ou PO : 400 à 800 mg x 2 à 3/j
	ciprofloxacine	IV : 400 mg x 2 à 3/j PO : 500 à 750 mg x 2/j
Rifampicine	rifampicine	IV ou PO: 20 à 30 mg/kg/j en 2 perfusions/prises

Durée de Traitement

- **Formes non graves :**
 - 8 à 14 jours
 - 5 jours pour l'azithromycine
- **Formes graves et/ou chez l'immunodéprimé :**
 - 21 jours
 - 10 jours pour l'azithromycine.

Prophylaxie Antibiotique

Prophylaxie Antibiotique

- **Un traitement prophylactique ne pourrait se concevoir :**
 - que chez les seuls patients à très haut risque (cas groupés de légionellose nosocomiale) en cas d'épidémie ;
 - qu'après avis des structures existantes dans les établissements de santé :
 - Conférences médicales compte tenu de leurs missions de sécurité et de gestion des risques associés aux soins,
 - Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN),
 - Comité des Anti-Infectieux