

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 4 juin 2013

Hôpital cantonal de Genève

Azithromycine et maladies respiratoires chroniques

Prof. Th. Rochat

L'histoire commence au Japon dans les années 80 lorsqu'un médecin découvre que les patients avec un panbronchiolite diffuse traités par des macrolides ont une meilleure survie que les autres. (Panbronchiolite diffuse & macrolides. Kudoh et al., AJRCCM 1998.)

La panbronchiolite diffuse (PBD) survient après 40 ans, ressemble un peu à la mucoviscidose avec des infections chroniques à *Pseudomonas*, sauf que ce ne sont pas les lobes supérieurs qui sont touchés, mais plutôt les lobes inférieurs et que le test à la sueur est normal.

Après cette observation chez les patients atteints de PBD il était naturel de se pencher sur les effets des macrolides dans les mucoviscidoses.

Une 1^{ère} étude: Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. (JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1749-56. [Saiman L](#) & al) montre que 250mg d'Azithromycine (Azt) 3 fois par semaine (ou 500mg 3x/sem. chez les patients de > 40kg) au long cours, améliorerait le VEMS et diminuait les exacerbations chez les patients infectés par le *Pseudomonas*.

Une 2^e étude: Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. (JAMA. 2010 May 5;303(17):1707-15. doi: 10.1001/jama.2010.563. [Saiman L](#) & al) montre qu'il en va de même lorsque les patients ne sont pas infectés, et qu'il s'agit bien d'un effet anti-inflammatoire plus que d'un effet antimicrobien.

En effet les macrolides, en plus de leur effet antimicrobien, ont un effet anti-inflammatoire car ils augmentent la capacité de phagocytose des leucocytes, en augmentant la production de défensines, en diminuant le chimiotactisme, ainsi que les substances proinflammatoires comme l'IL8, en diminuant aussi les molécules d'adhésions et la production de radicaux libres; enfin les macrolides ont un effet antisécrétoire sur la cellule bronchique.

Donc, les macrolides lorsqu'ils sont donnés à petites doses (500mg 3x/sem) au long cours, améliorent les mucoviscidoses.

Et qu'en est il des bronchiectasies simples (sans contexte de mucoviscidose)?

Un 1^{er} article: Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. (Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):660-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2. [Wong C](#)) confirme que 500mg d'Azt 3x/semaine diminue les exacerbations de moitié, même s'il y a plus de germes résistants aux macrolides après 6 mois, et qu'il y a

quelques effets secondaires digestifs (nausées, diarrhées) n'ayant la plupart du temps pas entraînés d'interruption de traitement.

Un 2^e article: Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. (JAMA. 2013 Mar 27;309(12):1251-9. doi: 10.1001/jama.2013.1937. [Altenburg J](#)) confirme qu'avec 250mg d'Azt par jour les mêmes résultats sont obtenus. Avec une amélioration de la qualité de vie mais pas d'amélioration du VEMS.

Un 3^e article: 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(12):1260-1267. doi:10.1001/jama.2013.2290. David J. Serisier,) avec de l'érythromycine (400mg 2x/j) montre la même baisse des exacerbations et des expectorations, une petite amélioration du VEMS, pas d'effet sur la durée du QT, et pas d'effets secondaires digestifs notables.

Ça marche donc tout aussi bien dans les bronchiectasies banales, que dans les mucoviscidoses.

Qu'en est il des COPD?

Un article dans le NEJM:Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD ([August 25, 2011](#) DOI: 10.1056/NEJMoa1104623. Richard K. Albert) montre que les exacerbations sont diminuées, mais moins que dans le bronchiectasies (20% versus 50%), qu'il y avait plus d'effet sur la qualité de vie dans le groupe prenant l'Azt (250mg/j) que dans le groupe placebo, (- 4 points au questionnaire de St George) mais que l'acuité auditive s'était abaissée dans un petit pourcentage de sujets traités par l'Azt (effet secondaire de l'Azt).

On nous rend attentif au fait que les patients COPD sont plus âgés en moyenne que ceux avec des mucoviscidoses et des bronchiectasies, qu'il y a plus de comorbidités cardiovasculaires, et qu'il faut se méfier des torsades de pointes, potentiellement induites par les macrolides et pouvant entraîner des morts subites...

Donc...oui ça marche chez les patients COPD, mais attention ...pas chez n'importe qui...à évaluer de cas en cas...

Et chez les patients asthmatiques?

Les mucoviscidoses et les bronchiectasies sont caractérisées par des inflammations à neutrophiles...il n'en va pas de même dans l'asthme où ce sont classiquement les éosinophiles qui font des dégâts...du moins c'est ce que l'on pensaitMaintenant on sait qu'il y a plusieurs phénotypes d'asthmes...des asthmes classiques, bénins, atopiques éosinophiliques mais aussi des asthmes non éosinophiliques

Une étude belge: Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial.(Thorax.

2013 Apr;68(4):322-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698. Epub 2013 Jan 3. [Brusselle GG](#)) recrute 53 patients avec un asthme éosinophilique et 56 avec un asthme non éosinophilique, les mélange et les randomise pour recevoir de l'Azt 3x/semaine versus placebo, en plus de leur traitement inhalé habituel: Pas de diminution d'exacerbations graves dans le groupe recevant de l'Azt, mais une tendance à une diminution dans le groupe des asthmes non éosinophiliques.

Quand il s'agit d'asthme non éosinophilique l'Azt pourrait avoir un effet sur la restauration de la capacité des macrophages à éliminer les neutrophiles en apoptose, donc à favoriser l'élimination de molécules proinflammatoires...

Donc les macrolides «low-dose» pour les mucoviscidoses et les bronchiectasies: Oui toujours

Pour les COPD: oui dans certaines situations, mais plutôt NON pour le moment

Pour les asthmes graves non éosinophiliques c'est possible qu'un jour ce soit recommandé...il faut encore attendre un peu...

Toujours hyperclair, Thierry Rochat, facile à résumer, pas de prise de tête.....

Chronique littéraire: Plus moyen de rire au colloque du mardi...alors découvrez Bastien Vivès...dessinateur de BD plutôt déjanté...(Librairie Cumulus - 5 rue des Etuves)



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch