

## Quelle est la place de l'azithromycine dans le traitement de la fibrose kystique ?

Christian Héroux

### Exposé de la question

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique complexe pour laquelle il existe une multitude d'options thérapeutiques. La composante respiratoire de la maladie, responsable du décès de la majorité des patients, implique un processus tant bactérien qu'inflammatoire. Depuis la fin des années 1990, l'azithromycine a fait l'objet de nombreuses publications et sa popularité en prise continue est grandissante chez les patients atteints de FK. Mais qu'en est-il de son efficacité ? Où la positionner dans l'algorithme de traitement ? Est-elle aussi sûre qu'on le croit ?

### Réponse à la question

#### *L'azithromycine, un anti-inflammatoire ?*

Ce qui rend l'azithromycine particulièrement intéressante dans le traitement de la FK est son action antibactérienne autant qu'anti-inflammatoire sur la maladie pulmonaire. Parmi les mécanismes d'action proposés, on note la suppression de la sécrétion de certaines cytokines pro-inflammatoires, la diminution de la synthèse et de la production de mucus, l'induction de l'apoptose des cellules inflammatoires, la réduction de la sécrétion de chlore et d'eau à travers la muqueuse respiratoire et l'inhibition de l'apparition de souches muqueuses de *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Rappelons que l'azithromycine n'exerce pas d'effet antibactérien direct contre le PA<sup>1</sup>.

#### *Sur quelles données d'efficacité s'appuie son utilisation ?*

À ce jour, quatre études à répartition aléatoire, menées en double aveugle contre placebo, ont été réalisées sur l'azithromycine auprès de patients atteints de FK<sup>2,5</sup>. Wolter et coll. ont étudié l'effet de l'azithromycine 250 mg die pendant trois mois sur 60 adultes pour la plupart colonisés par le PA. Ils concluent à un maintien du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) comparativement à une détérioration dans le groupe placebo. Ils notent aussi une réduction du nombre de traitements antibiotiques et une amélioration de la qualité de vie<sup>2</sup>. L'étude d'Equi et coll. a employé une dose quotidienne de 500 mg (250 mg si  $\leq 40$  kg) ou un placebo pendant une période de six mois. Ensuite, le traitement a été suspendu pendant deux mois puis les traitements ont été inversés pendant six mois additionnels. Cette étude a enrôlé 41 patients d'un âge médian de 13,8 ans, dont environ la moitié étaient colonisés par le PA. Chacune des deux phases de traitement a permis d'observer une amélioration significative de 5,4 % du VEMS comparativement au placebo. On n'a noté cependant aucu-

ne différence entre les deux groupes quant au nombre d'exacerbations, à la fréquence d'utilisation d'antibiotiques intraveineux et à la qualité de vie<sup>3</sup>.

Dans une étude de plus grande envergure, Saiman et coll. ont observé les effets de l'administration d'azithromycine pendant six mois à 185 patients âgés d'au moins 6 ans, tous colonisés par le PA, à des doses de 500 mg, trois fois par semaine (250 mg/dose si  $< 40$  kg). Le VEMS des patients sous azithromycine a augmenté de 4,4 % comparativement à une régression de 1,8 % de ceux sous placebo ( $p = 0,001$ ). On a aussi noté une diminution des exacerbations et des hospitalisations ainsi qu'un effet positif sur le poids et la qualité de vie des patients<sup>4</sup>. Une analyse *post hoc* révèle que peu importe le taux d'amélioration du VEMS ( $\geq 5$  % vs  $< 5$  %), les bienfaits sont statistiquement significatifs au point de vue de la réduction des exacerbations. De plus, les patients présentant une maladie plus grave au début de l'étude (VEMS  $< 60$  % de la valeur prédite, utilisateurs de tobramycine ou de dornase alpha en nébulisation) ont vu leur nombre d'exacerbations réduit davantage que ceux souffrant d'une maladie moins grave<sup>6</sup>.

Finalement, l'étude de Clement et coll. a enrôlé, pendant 12 mois, 82 patients âgés de 6 à 21 ans, dont plus de 75 % n'étaient pas colonisés par le PA. Ils ont reçu des doses identiques à celles employées par Saiman et coll. Contrairement aux trois études précédentes, on n'a noté aucun effet bénéfique sur le VEMS, ni sur la qualité de vie. La fréquence des exacerbations a par contre été réduite de moitié (1,5 vs 3,0 ;  $p < 0,005$ )<sup>5</sup>.

#### *L'emploi de cet antibiotique en continu est-il sûr ?*

Lazithromycine est très bien tolérée, les effets indésirables les plus fréquents étant les nausées et les troubles intestinaux<sup>2,5</sup>. Une des préoccupations importantes est celle de l'impact d'une antibiothérapie chronique sur l'émergence de résistances bactériennes. Une étude rétrospective menée sur 155 patients atteints de FK et traités à l'azithromycine pour une durée médiane de 397 jours a démontré une augmentation des taux de résistance du *Staphylococcus aureus* à l'érythromycine (7 % vs 54 %) et de l'*Haemophilus influenzae* à la clarithromycine (4 % vs

---

Christian Héroux, B.Pharm, M.Sc., pharmacien au CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

38 %) après le début du traitement<sup>7</sup>. Une deuxième étude menée sur 100 enfants atteints de FK, et dont 50 % étaient initialement colonisés par le *S. aureus*, rapporte un taux de résistance du *S. aureus* de 10 % avant l'ajout d'azithromycine contre 83 %, 97 % et 100 % après un, deux et trois ans respectivement de traitement en continu. On n'a observé aucune relation entre la présence de résistance et le VEMS des patients<sup>8</sup>. Finalement, mentionnons qu'on devrait éviter l'administration d'azithromycine aux patients porteurs de mycobactéries atypiques afin de prévenir le développement de résistances bactériennes aux macrolides, principale option de traitement contre ces pathogènes<sup>9</sup>.

### **Comment doit-on positionner ce traitement parmi les options thérapeutiques disponibles ?**

Malgré la faible taille et les devis hétérogènes des d'études réalisées, la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) recommande l'utilisation de l'azithromycine pour des patients âgés d'au moins six ans, et colonisés par le PA<sup>9</sup>. Il importe de noter que cette recommandation ne tient pas compte de l'étude de Clément et coll. qui rapporte des bienfaits dans une population majoritairement non colonisée par le PA<sup>5</sup>. La CFF soulève aussi certaines questions restées sans réponses, comme la durée de traitement optimale et l'ordre d'introduction des différentes thérapies disponibles<sup>9</sup>. Selon certains auteurs, les bienfaits, notamment quant à l'amélioration du VEMS, sont comparables à ceux que procurent la dornase alpha, thérapie dont la place est bien établie dans le traitement de la FK<sup>3,4</sup>. Notons aussi que les bienfaits peuvent n'apparaître qu'après quatre mois d'utilisation de l'azithromycine et qu'ils disparaissent un mois déjà après l'arrêt de la médication<sup>3,4</sup>. Les doses les plus souvent prescrites en clinique sont celles utilisées dans les études de Saiman et Clément, soit 500 ou 250 mg trois fois par semaine selon que le poids est supérieur ou non à 40 kg<sup>4,5</sup>.

### **Conclusion**

L'azithromycine est intéressante dans le traitement de la FK : elle est bien tolérée, offre des bienfaits significatifs et

surtout, sa facilité d'administration se compare avantageusement à celle de la dornase alpha en nébulisation, pour des bienfaits comparables. Toutefois, plusieurs inconnues demeurent : la durée de traitement optimale, l'impact clinique des résistances bactériennes et les bienfaits pour différentes populations, comme les jeunes enfants, les patients non colonisés par le PA et ceux porteurs du complexe *Burkholderia cepacia*.

Pour toute correspondance :

Christian Héroux

Département de pharmacie

Centre hospitalier universitaire de Québec

CHUL

2705, boul. Laurier, local 318

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 654-2200

Télécopieur : 418 654-2201

Courriel : christian.heroux@chuq.qc.ca

### **Références**

1. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: Proposed mechanisms of action. *Pharmacol Ther* 2008;117:393-405.
2. Wolter J, Seeny 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.
3. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
4. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA et coll. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
5. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895-902.
6. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1008-12.
7. Phaff SJ, Tiddens HA, Verbrugh HA, Ott A. Macrolide resistance of *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus* species associated with long-term azithromycin use in cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:741-6.
8. Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fleer A, Kimpen JL, van der Ent CK. Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:8-12.
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB et coll. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69.