

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Infectiologie respiratoire

Lung infections

C. Andréjak

Service de pneumologie et réanimation respiratoire, CHU Amiens, France

Tuberculose : vers un traitement plus court ?

Gillepsie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014;37:1577-87.

Introduction

Le traitement classique, considéré aujourd’hui comme un traitement court, est un traitement de 6 mois. La moxifloxacine (MXF) est considérée comme un antibiotique clé parmi les antibiotiques de seconde ligne. Elle a une activité bactéricide sur *Mycobacterium tuberculosis*, clairement démontrée chez la souris, avec notamment des études retrouvant la possibilité de guérison sans rechute avec un traitement court contenant de la MXF [1]. Chez l’homme, des études ont comparé les fluoroquinolones en remplacement de l’éthambutol (EMB) et ont mis en évidence un déclin plus rapide de la charge bactérienne et une plus grande proportion de patients ayant une culture négative à 6 semaines [2].

Méthodes et résultats

Gillepsie et al. ont réalisé une étude randomisée en double aveugle de phase III de non-infériorité « REMoxTB » afin de déterminer si la substitution de l’isoniazide (INH) ou de l’EMB par de la MXF permettait un traitement efficace de la tuberculose en 4 mois en comparaison avec le traitement standard. Le critère de jugement principal était la proportion de patient en échec ou en rechute clinique/bactériologique 18 mois après

la randomisation. Trois bras étaient comparés : traitement standard (640 patients), bras INH (INH-rifampicine [RMP]) -MXF-pyrazinamide (PZA) 4 mois, puis 2 mois de placebo et le bras EMB : MXF-RMP-EMB-PZA 4 mois, puis 2 mois de placebo.

En analyse *per protocole* le succès était de 92 % dans le groupe standard, 85 % dans le groupe INH, et 80 % dans le groupe EMB, ce qui correspondait à des résultats significativement supérieurs dans le groupe traitement standard. Les résultats étaient identiques en analyse en intention de traiter. La différence était essentiellement liée à un taux de rechute à l’arrêt du traitement plus important dans le bras INH et dans le bras EMB. La figure 1 montre le temps avant rechute sous forme de courbes de Kaplan-Meier.

Avis de l’expert

Cette étude ne permet pas de raccourcir la durée du traitement malgré la bactéricidie importante de la MXF. Deux autres études ont été publiées pour essayer de diminuer ce temps de traitement, mais qui étaient également négatives. La première, de Jindani et al., était une étude de non-infériorité comparant trois bras :

- 1) traitement standard ;
- 2) MXF-RMP-EMB-PZA 2 mois, puis MXF-rifapentine (RFP) 900 mg 2 fois par semaine pendant 2 mois ;
- 3) MXF-RMP-EMB-PZA 2 mois puis MXF-RFP 1 200 mg, 1 fois par semaine pendant 4 mois [3].

Le taux d’échec était de 4,9 % dans le groupe contrôle, 3,2 % dans le groupe RFP forte dose 6 mois et de 18,2 % dans le groupe traitement de 4 mois. La deuxième étude, menée par Merle et al., comparait le traitement standard

Correspondance.

Adresse e-mail : clandrejak@gmail.com (C. Andréjak).

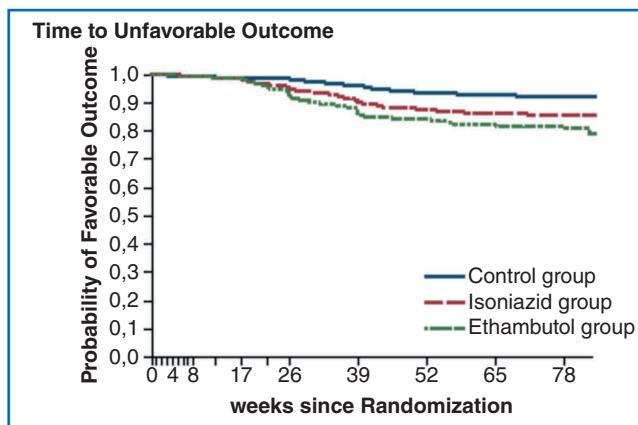


Figure 1. Temps avant rechute dans les différents groupes (analyse de Kaplan-Meier)/le temps avant rechute est plus court dans le groupe INH (HR = 1,25 [IC 95 % : 08-1,42]) et pour le bras EMB (HR = 1,21 [IC 95 % : 1,05-1,37]) en comparaison au traitement standard [5].

avec INH-RMP-PZA-gatifloxacine (GFX) 2 mois, puis INH-RMP 2 mois [4]. Le taux d'échec était de 21 % dans le groupe GFX vs 17,2 % dans le groupe contrôle. Ces trois études, malgré une bactéricidie plus rapide des associations contenant une fluoroquinolone sont toutes négatives. Les échecs sont dans les trois cas essentiellement liés à un taux de rechute à l'arrêt du traitement important.

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques bactéricides mais qui n'ont probablement pas un pouvoir stérilisant suffisant pour raccourcir à 4 mois la durée totale de traitement de la tuberculose.

Références

- [1] Nuermberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, O'Brien RJ, Vernon AN, Chaisson RE, et al. Moxifloxacin-containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:421-6.
- [2] Conde MB, Efron A, Loredo C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the randomised, controlled phase II trial. Lancet 2009;373:1183-9.
- [3] Jindani A, Harrisson TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churhyard GJ, Charalambous S, et al. High dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2014;37:1599-608.
- [4] Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A four-month gatifloxacine-containing regimen for treating tuberculosis. N Engl J Med 2014;37:1588-98.
- [5] Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med 2014;37:1577-87.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et macrolides : un débat toujours d'actualité !

Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1503-8.

Introduction

Les macrolides au long cours ont montré leur utilité chez les patients mucoviscidiques. En 2011, Albert avait mené une première étude randomisée comparant l'azithromycine 250 mg/j pendant 1 an à un placebo dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [1]. Cette étude démontrait une diminution du nombre d'exacerbation de BPCO de 27 % et une augmentation du temps avant la première exacerbation. En parallèle, on retrouvait une perte d'audition [1] et une colonisation des voies aériennes supérieures par des germes résistants aux macrolides [1,2]. Plusieurs études suggèrent un risque d'arythmies cardiaques sous macrolides, risque semblant plus important chez les patients ayant déjà des comorbidités [3,4]. Dans ces conditions, Han et al. se proposaient de réanalyser la cohorte d'Albert pour essayer de retrouver un sous-groupe de patients pour lequel le bénéfice des macrolides est supérieur au risque du traitement.

Méthodes et résultats

Étaient inclus dans la deuxième analyse les patients BPCO soit ayant une oxygénothérapie au long cours, soit ayant un antécédent d'exacerbation aiguë de BPCO nécessitant une corticothérapie dans les 12 mois précédant l'inclusion. Cette deuxième analyse a inclus 1 113 patients. Le nombre d'exacerbations était essentiellement diminué dans le groupe ayant eu une exacerbation nécessitant corticothérapie et antibiothérapie dans les mois précédant l'inclusion. Le tableau 1 présente le risque cumulé d'exacerbations avec azithromycine selon différents facteurs de risque (présenté sous forme d'*hazard ratio*).

Il apparaît que seuls les patients GOLD II et III bénéficient de l'azithromycine contrairement aux patients GOLD IV. Il ne semble pas y avoir de bénéfice chez le patient tabagique actif et chez le sujet âgé de moins de 65 ans.

Avis de l'expert

Les macrolides permettent de manière globale une diminution du nombre d'exacerbations et du temps avant la première exacerbation. Néanmoins, leur utilisation n'est pas anodine et c'est pourquoi les auteurs avaient cherché à déterminer les sous-groupes où le bénéfice est le plus net. L'efficacité semble supérieure chez les patients BPCO les moins sévères, qui sont sevrés de leur tabagisme, mais aussi les plus âgés... Mais les patients GOLD II sont aussi ceux qui ont le moins d'exacerbations, et les plus âgés ceux qui ont le plus de comorbidités, donc les plus à risque de toxicité avec les macrolides. De plus reste le problème que les autres traitements inhalés n'étaient pas randomisés et ont donc pu jouer un rôle dans la survenue ou non d'exacerbations. Enfin la dose et le rythme d'utilisation des macrolides ne sont pas le rythme classiquement proposé notamment dans la mucoviscidose. Le débat n'est pas clos... Et 2015 risque de voir fleurir de nouvelles études pour mieux cibler la population pour laquelle les macrolides pourraient être prescrits.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4215664>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4215664>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)