

Exacerbations de BPCO : azithromycine en prévention ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Référence : Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al; COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;365:689-98.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité d'une administration préventive prolongée d'azithromycine chez des patients présentant une BPCO (de GRADE GOLD ≥ 2) et un risque accru d'exacerbations ?

Contexte

En cas de BPCO, la survenue d'exacerbations aiguës versus non survenue augmente la mortalité, la rapidité du déclin fonctionnel respiratoire et réduit la qualité de vie.

Des phénotypes différents sont décrits pour la susceptibilité à faire des exacerbations, partiellement indépendamment du stade GOLD de cette pathologie (étude ECLIPSE¹). Les corticostéroïdes inhalés (CSI), les bêta₂-mimétiques et les anticholinergiques à longue durée d'action (LABA et LAAC) peuvent contribuer à diminuer la fréquence des exacerbations dans certaines catégories de patients BPCO, sans preuve de supériorité d'une de ces 3 classes de médicaments². L'efficacité d'une administration prolongée d'un antibiotique en prévention des exacerbations fait l'objet de débats depuis très longtemps mais n'a jamais prouvé son utilité³. Des études avec les macrolides, auxquels des propriétés anti-inflammatoires sont attribuées, ont montré des résultats contradictoires. L'azithromycine administrée pendant un an est-elle efficace pour ce critère ?

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 1 142 patients avec BPCO (sur 1 577 recrutés dans des centres liés à des universités, aux USA) ; 26% de GOLD II, 40% de GOLD III et 34% de GOLD IV ; 49 et 46% des sujets sous CSI + LABA + LAAC ; 80% sous CSI
- critères d'inclusion : ≥ 40 ans (âge moyen de 65-66 ans), BPCO clinique (≥ 10 paquets-années, VEMS/CVF $< 70\%$ et VEMS $< 80\%$), et sous oxygénothérapie (60 et 59%) ou ayant reçu des corticostéroïdes (84 et 85%), ayant consulté les urgences ou ayant été hospitalisés pour exacerbation aiguë (50 et 51%) dans l'année précédente et sans exacerbation aiguë dans les 4 dernières semaines
- critères d'exclusion : asthme, fréquence cardiaque au repos > 100 bpm, QTc > 450 msec, recours à un médicament prolongeant le QTc ou associé à des torsades de pointe (sauf amiodarone) ; perte auditive documentée.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo
- administration soit de 250 mg par jour d'azithromycine (n=558) soit d'un placebo d'apparence identique (n=559).

Mesure des résultats

- critère primaire : délai de survenue de la première exacerbation de BPCO = association de symptômes respiratoires (amplifiés ou nouveaux) ou d'au moins deux des signes suivants : toux, crachats, sifflements, dyspnée ou oppression thoracique d'au moins 3 jours nécessitant un recours à un antibiotique ou à un stéroïde systémique
- critères secondaires : qualité de vie (SCRQ et SF 36), colonisation naso-pharyngée par certains pathogènes respiratoires, observance thérapeutique
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- sorties d'étude de 11 et 10%
- observance thérapeutique : 67,3 et 66,9%
- délai moyen de la première exacerbation : 266 jours (IC à 95% de 227 à 313) sous azithromycine, 174 j (IC à 95% de 143 à 215) sous placebo ; $p < 0,001$ pour la différence

- exacerbation de BPCO/année-patient : HR de 0,73 ; IC à 95% de 0,63 à 0,84 ; $p < 0,001$; résultat restant significatif après ajustement pour le sexe, le VEMs, l'âge, le statut tabagique, le centre d'étude (régression de Cox)
- fréquence moyenne des exacerbations par année-patient : 1,48 et 1,83 ; rapport de fréquence de 0,83 (IC à 95% de 0,72 à 0,95) ; NST de 2,86
- SCRQ : diminution de $2,8 \pm 12,8$ et $0,6 \pm 11,4$ (seuil de pertinence clinique à 4) ; nombre de patients avec diminution d'au moins 4 unités : 43 vs 36%, $p = 0,03$
- SF 36 : pas de modification
- effets indésirables :
 - ~ pas de différence significative pour les décès, les décès d'origine respiratoire ou cardiaque
 - ~ pas de différence pour les effets indésirables sérieux ou ceux entraînant une sortie d'étude
 - ~ perte d'audition : 25% des patients sous azithromycine vs 20% sous placebo ; $p = 0,04$
 - ~ moins de colonisation bactérienne sous azithromycine (12%) que sous placebo (31%, $p < 0,001$)
 - ~ pour ces nouvelles colonisations, incidence de résistance aux macrolides de 81 et 41% ; $p < 0,001$.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que chez des sujets sélectionnés présentant une BPCO, l'azithromycine administrée durant 1 an en ajout au traitement habituel diminue la fréquence des exacerbations et augmente la qualité de vie tout en diminuant la fonction auditive d'un faible pourcentage de sujets. Cette intervention peut modifier les tableaux de résistance microbienne mais l'effet de cette modification n'est pas connu.

Financement de l'étude : National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.

Conflits d'intérêt des auteurs : 18 des 25 auteurs déclarent avoir reçu des rémunérations de différentes firmes, à titres di-

Considérations sur la méthodologie

Le protocole de cette étude multicentrique étatsunienne est bien élaboré. Le nombre de patients inclus est suffisant pour assurer une puissance de résultats de 90% avec une non observance de 20%. La population de cette étude est fort sélectionnée, ce qui nécessite une interprétation prudente de ses résultats (*voir paragraphe suivant*). Les auteurs avaient l'intention d'analyser la colonisation des voies respiratoires par l'étude des crachats et un frottis naso-pharyngé. Moins de 15% des participants pouvant fournir des crachats, c'est le deuxième type de prélèvement uniquement qui a été exploité. Comme il s'agit dans cette étude de déterminer l'évolution de la résistance de germes à certains antibiotiques et non d'adapter un traitement antibiotique à un germe provoquant une infection à traiter, ce deuxième choix ne pose pas problème.

Interprétation des résultats

Cette étude montre donc une diminution de la fréquence des exacerbations de BPCO sous azithromycine versus placebo, avec diminution de l'incidence de colonisation naso-pharyngée pour certains germes respiratoires pathogènes (*Staphylococcus aureus* et *pneumoniae*, *Haemophilus* et *Moraxella*). Pour la qualité de vie, un bénéfice est plus discutable : la différence moyenne au score SGRQ n'atteint pas les 4 points du seuil de pertinence clinique mais il y a davantage de patients atteignant une diminution d'au moins 4 points sous azithromycine. Sous azithromycine, l'incidence de colonisation du naso-pharynx avec des germes résistants aux macrolides est plus importante.

Il est important de souligner que la population de cette étude est très sélectionnée. Il s'agit de patients avec BPCO de grade au moins III dans 3/4 des cas, avec exacerbations fréquentes, avec traitement important (80% sous CSI, 50% sous combinaison CSI + LABA + LAAC, 60% sous oxygénothérapie au long cours). L'effet de l'azithromycine est donc additionnel. Les patients avec tachycardie > 100 bpm, avec QTc >450 msec (donc électrocardiogramme précis nécessaire) sont exclus. Les médicaments pouvant allonger l'intervalle QTc ou provoquer des torsades de pointe ne peuvent pas être donnés. La dégradation de l'audition est également plus importante alors qu'un déficit auditif initial excluait les patients de l'étude.

Les auteurs ne mentionnent pas le nombre de patients avec au moins 1 exacerbation mais montrent dans un graphique une fréquence moindre d'exacerbations quelle que soit la fréquence d'exacerbations par année-patient.

En analyse de sous-groupes, les auteurs mentionnent aussi que la réponse à l'azithromycine varie en fonction de l'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans), du statut tabagique (tabagisme précédent vs maintenu), d'une oxygénothérapie ou non, du stade GOLD, d'un traitement inhalé ou non.

Pour ce qui est de la perte auditive, les auteurs analysent l'évolution après l'arrêt du médicament (azithromycine ou placebo) ou poursuite du médicament et constatent des améliorations dans les 2 cas, mettant en doute les seuils qu'ils avaient choisis pour parler de déficit auditif.

Mise en perspective des résultats

Les auteurs rappellent dans leur discussion que 7 études ont précédemment évalué l'efficacité préventive de l'administration prolongée d'un macrolide en prévention de la récurrence d'exacerbations de BPCO : 2 études ne montrent pas d'efficacité, 5 études

montrent une efficacité mais 1 n'est pas en aveugle, 2 sont non contrôlées et une n'inclut que 35 patients. La seule étude au protocole suffisamment valide⁴ montre l'intérêt de l'administration d'érythromycine 2 x 250 mg par jour pendant 12 mois pour diminuer les exacerbations modérées et/ou sévères chez 109 patients (qui dans 35% des cas en avaient présenté au moins 3 dans l'année précédant l'étude) d'un centre londonien.

Les résultats de cette étude et de celle avec l'azithromycine sont limités à un an. Nous ne savons rien d'une utilisation à plus long terme pour ce type de traitement.

La réserve majeure est d'ordre épidémiologique. La résistance du pneumocoque aux macrolides en Belgique est de 25 à 30% ces dernières années ; cette résistance est beaucoup plus basse aux USA. Il semble donc dangereux d'extrapoler sans réserve les résultats de cette étude aux patients belges : l'efficacité pourrait être fort différente et l'émergence de pneumocoques résistants aux macrolides, sélectionnés sous traitement, encore plus importante, avec risque aussi de résistances croisées entre antibiotiques. Il faut aussi se dire que les effets indésirables pourraient être plus importants, surtout dans une population moins sélectionnée et moins étroitement suivie.

Effets indésirables

Sans revenir sur les risques cardiaques ou auditifs (risques auditifs fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) selon le RCP) de l'azithromycine rappelés plus haut, il faut rappeler que les macrolides sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4. Si le risque d'interactions avec les néomacrolides est moins important qu'avec l'érythromycine (sauf pour la clarithromycine) ce risque persiste. La pharmacovigilance australienne signalait, par exemple, des interactions déclarées entre azithromycine et anticoagulants ou immunosuppresseurs⁵. Des effets indésirables neuropsychiques (vertiges, cauchemars, hallucinations, agitation, anxiété) sont possibles avec les différents macrolides⁶.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre l'intérêt de l'administration d'azithromycine 250 mg/j durant 12 mois dans une population de patients présentant une BPCO avec exacerbations répétées mais très sélectionnée. Comme tels ses résultats ne sont pas transposables à la situation belge et l'impact d'un tel traitement antibiotique prolongé sur la résistance des germes et ses conséquences cliniques restent à évaluer.

Pour la pratique

Les guides de pratique concernant le traitement de la BPCO en matière de prévention des exacerbations^{2,3,7} recommandent les corticostéroïdes inhalés (CSI), les bêta₂-mimétiques et les anticholinergiques à longue durée d'action (LABA et LAAC). Les antibiotiques en usage prolongé ne sont pas recommandés³. La présente étude avec l'azithromycine n'apporte pas les arguments adéquats remettant en cause ces recommandations pour la Belgique.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be