

Macrolides au long cours les pathologies pulmonaires

Harriet Corvol

Service de Pneumologie Pédiatrique
Inserm U938

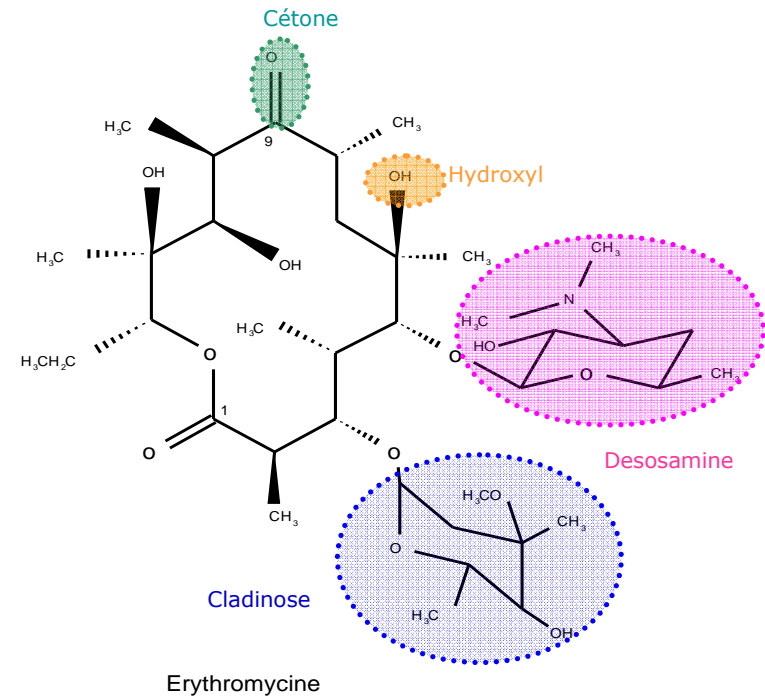
Centre de référence des maladies respiratoires rares
Hôpital Armand Trousseau, Paris



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Les macrolides

- Antibiotiques d'origine naturelle
- Macrocyclus lactone associés à des sucres
- Effets anti-inflammatoires décrits depuis les années 70'



Classification des macrolides suivant la taille du cycle					
14 atomes		15 atomes	16 atomes		23 atomes
Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques	Azalides	Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques	Dérivé naturel
Erythromycine	Roxithromycine	Azithromycine	Leucomycine	Rokitamycine	Tacrolimus
Oléandomycine	Dirithromycine		Josamycine	Miocamycine	
Sporéamycine	Clarithromycine		Spiramycine		
	Kétolides		Midécamycine		

Mécanismes d'action des macrolides

Goswami et al., 1990

↓ Mucus

van Delden et al. 2001

Bactéries

↓ Quorum-sensing

↓ Mobilité

Abdelghaffar et al., 2005

Neutrophiles

↓ Afflux

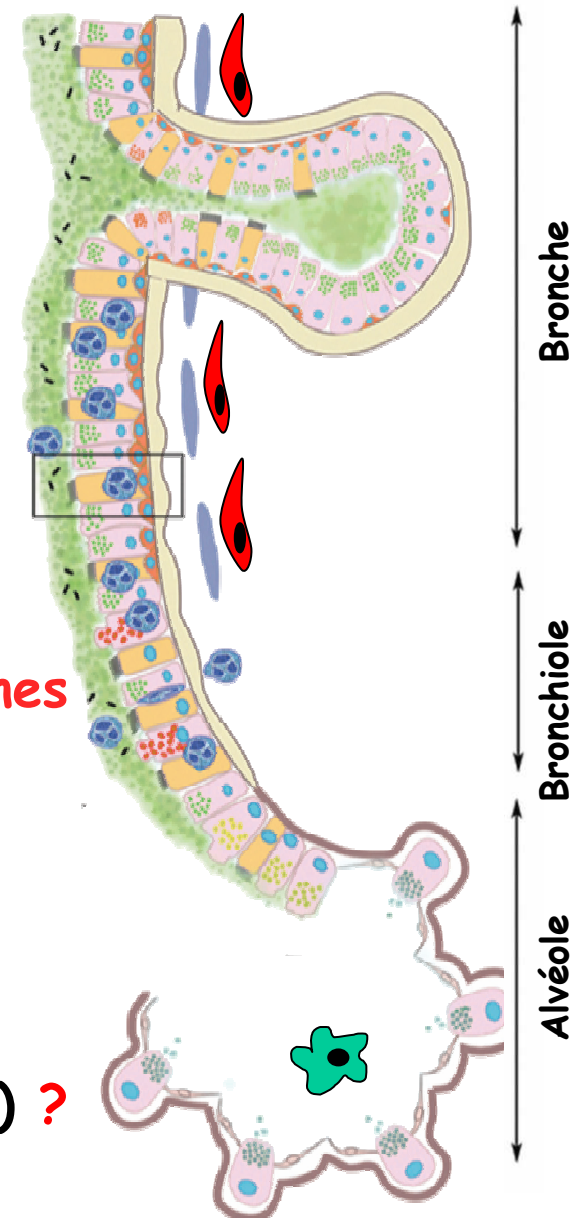
↓ Production cytokines

Legssyer et al., 2006

Macrophages

Alvéolaires ?

Cellules épithéliales
alvéolaires (I et II) ?

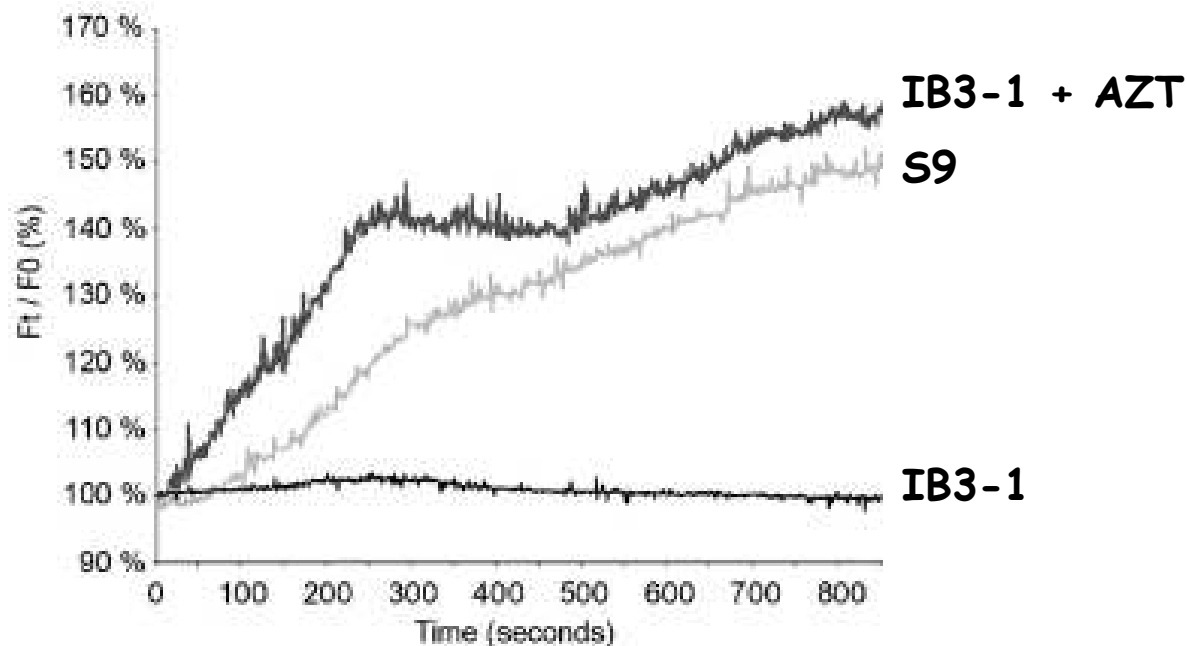


Mécanismes d'action des macrolides

Modèles cellulaires de mucoviscidose

Lignées IB3-1 (CF) et S9 (corrigées avec *CFTR* wt)

L'Azithromycine restaure l'efflux chlore dans les cellules CF



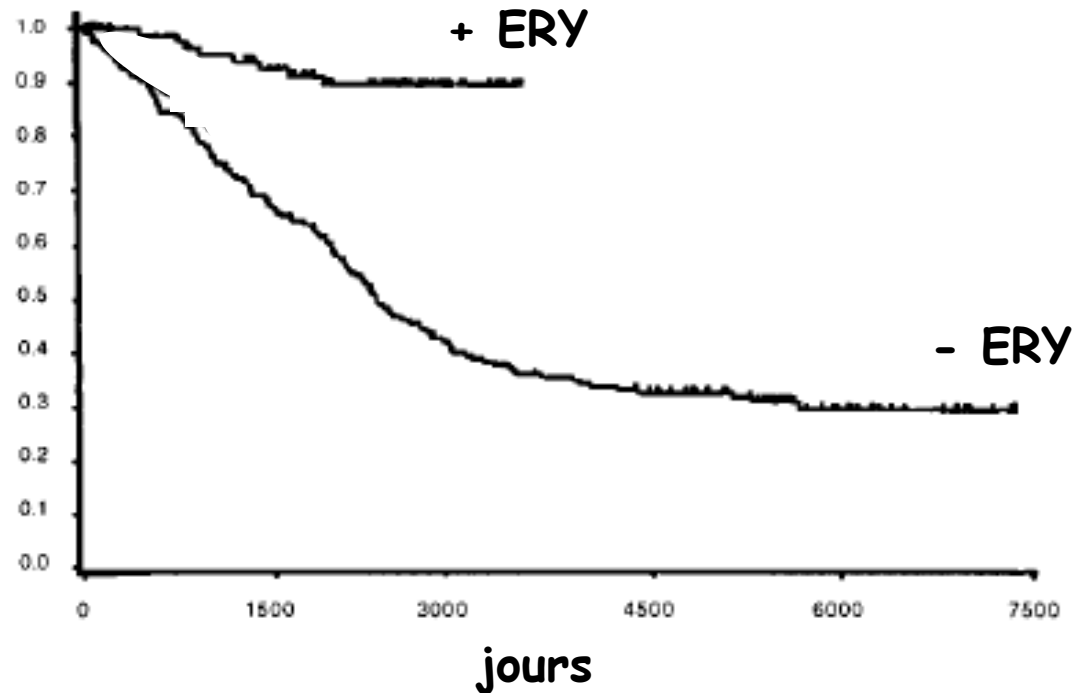
Panbronchiolite diffuse & macrolides

L'Erythromycine améliore la survie

Avant : 26 % d'espérance de vie à 5 ans

Depuis : 94 % d'espérance de vie à 10 ans

Taux de survie



Kudoh et al., AJRCCM 1998

Mucoviscidose & Azithromycine au long cours

Essais randomisés, double aveugle vs placebo (après 2000)

Auteur	Design, n	Bénéfices	Effets 2ndaires
Saiman 2010	260 enfants non colonisés à <i>P. aeruginosa</i> TT : 6 mois	VEMS inchangé, ↘ Exacerbations et des ATB oraux	Nausées, diarrhées, wheezing
Steinkamp 2008	38 adultes & enfants colonisés à <i>P. aeruginosa</i> TT : 2 mois	VEMS inchangé, amélioration de la qualité de vie	Urticaires, céphalées
Clement 2006	82 enfants colonisés ou non TT : 12 mois	VEMS inchangé, ↘ ATB oraux	-
Rothschild 2005	18 enfants colonisés TT : 3 mois	-	-
Saiman 2003	250 adultes colonisés à <i>P. aeruginosa</i> TT : 6 mois	↗ VEMS, ↗ poids ↘ exacerbations	Nausées, diarrhée, wheezing
Equi 2002	41 enfants TT : 6 mois	↗ VEMS, ↘ ATB oraux	-

Mucoviscidose & Azithromycine au long cours

Méta-analyse

Cai et al. J Antimicrob chemother 2011

- VEMS : amélioration
 - chez les patients colonisés à *P. aeruginosa*
 - mais pas chez les patients non colonisés
- Nombre d'exacerbations : non modifié
- Nombre d'hospitalisations : non modifié
- Nombre de cures antibiotiques per os : diminué
- Nombre de cures antibiotiques IV : non modifié

⇒ Azithromycine au long cours indiqué chez les patients colonisés à *P. aeruginosa* en particulier

Pour les autres ?

Effets 2ndaires notamment sur la flore respiratoire (résistance) à surveiller

Asthme & Macrolides au long cours

Essais randomisés, double aveugle vs placebo (après 2000)

Auteur	Design, n	Bénéfices	Effets 2ndaires
Simpson 2008	46 adultes Clarithromycine: 2 mois	VEMS inchangé, amélioration qualité de vie	?
Hahn 2006	45 adultes Azithromycine: 3 mois	Pas d'amélioration de la qualité de vie mais diminution des symptômes	?
Johnston 2006	270 adultes Telithromycine : 6 sem	↘ symptômes, ↗DEP	-
Kostadima 2004	75 adultes Clarithromycine: 2 mois	↘ Hyperréactivité bronchique	?
Kraft 2002	55 adultes infectés ou non à <i>Chlamydia</i> ou <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Clarithromycine: 6 sem	↑ VEMS chez les patients infectés (PCR +)	?

Asthme & Macrolides au long cours

Cochrane review, Richeldi et al. 2008

- 416 participants
- Traitement > 4 semaines

- Pas de modification du VEMS
- Mais amélioration des symptômes liés à l'asthme...



Absence d'éléments suffisants pour conclure à l'indication ou non des macrolides au long cours dans l'asthme

BPCO & Macrolides au long cours

Essais randomisés, double aveugle vs placebo (après 2000)

Auteur	Design, n	Bénéfices	Effets 2ndaires
Albert 2011	1142 adultes Azithromycine : 12 mois	↘ exacerbations et amélioration de la qualité de vie	Diminution de l'audition chez 25% des sujets traités vs 20% sous placebo
Seemungal 2008	109 adultes Erythromycine : 12 mois	↘ exacerbations, pas de modification •VEMS •marqueurs inflammatoires •infections	-
Banerjee 2005	67 adultes Clarithromycine 3-12 mois	Pas de modification •qualité de vie •marqueurs inflammatoires •infections •nombre d'exacerbation	Douleur abdominale

⇒ Indication des macrolides au long cours dans les BPCO pourrait être validée mais effets 2ndaires (audition) et évolution de la flore respiratoire (résistance) à surveiller

DDB & Macrolides au long cours

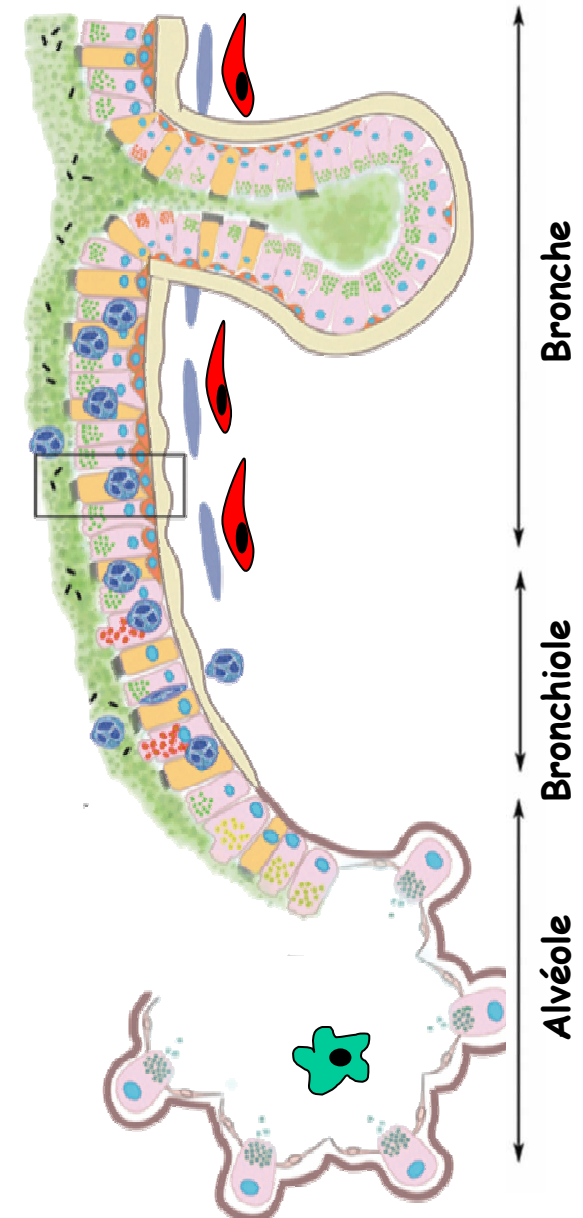
Essais randomisés, double aveugle vs placebo (après 1995)

Auteur	Design, n	Bénéfices	Effets 2ndaires
Yalcin 2006	34 enfants Clarithromycine : 3 mois	VEMS inchangé, ↘ volume des expectorations et des marqueurs inflammatoires	?
Tsang 1999	21 adultes Erythromycine : 2 mois	↗ VEMS, ↘ volume des expectorations	Rash
Kho 1997	25 enfants Roxithromycine : 3 mois	↘ réponse à la métacholine, VEMS inchangé	?

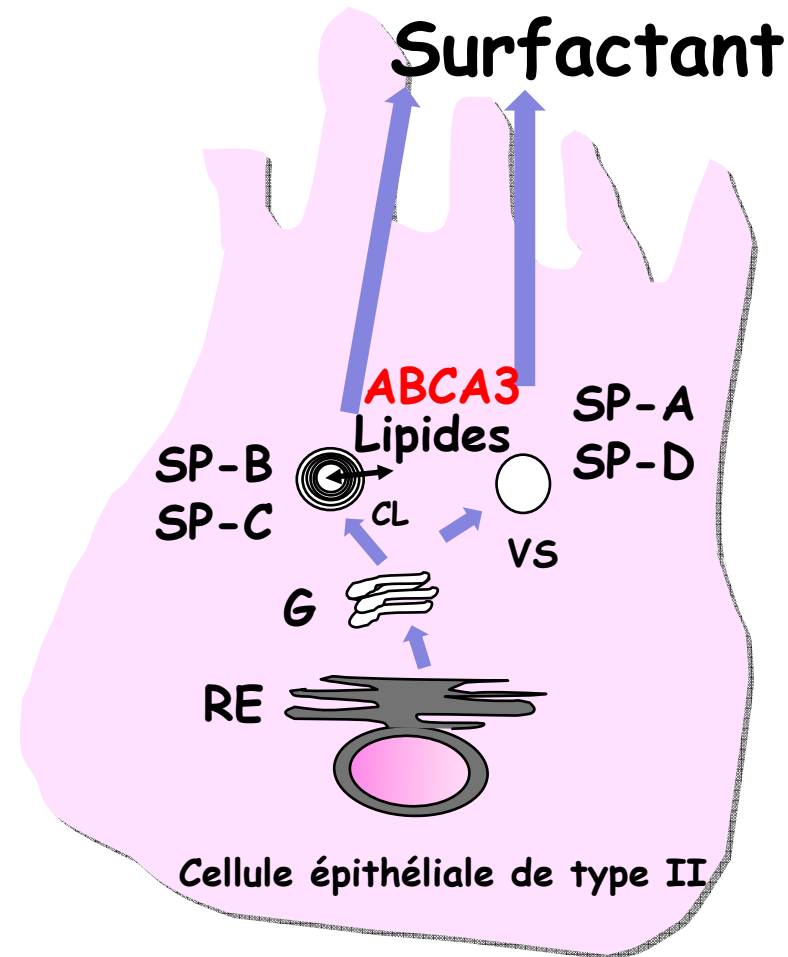
⇒ Nombre d'études randomisées insuffisant pour conclure

Macrolides et pathologies du surfactant

Effet des macrolides sur les cellules épithéliales alvéolaires ?



Macrolides et pathologies du surfactant



RE: Réticulum endoplasmique
G: Golgi
CL: Corps lamellaire
VS: Vésicule de sécrétion

Macrolides et pathologies du surfactant

A propos d'un cas

ATCD Né à terme

Détresse respiratoire d'apparition rapide

Rx Thorax : infiltrats alvéolo-interstitiels diffus

ATCD familiaux

Parents consanguins

1 soeur décédée à 7 mois (détresse respiratoire sévère)

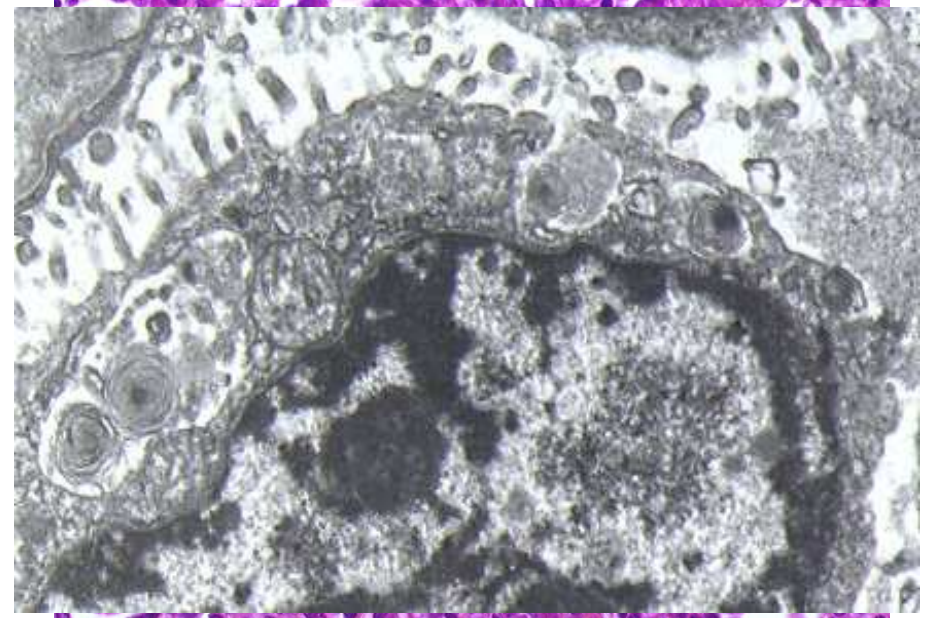
Famille : nombreuses pathologies respiratoires inexplicées

Macrolides et pathologies du surfactant

A propos d'un cas



Rayons de miel, kystes, verre dépoli



- ME Fibrose septale légère diffuse avec rare cellules inflammatoires
- Corps lamellaires abnormaux
 - Hyperplasie des PII
 - Macrophages intraalvéolaires
 - Pas de protéinose

Macrolides et pathologies du surfactant

A propos d'un cas

Séquençage *ABCA3* : D115E/ D253H

TT : Bolus de corticoïdes mensuels + oxygénothérapie

A 6 ans : Azithromycine (20 mg/kg x 3/sem)

Amélioration très rapide permettant l'arrêt de l'oxygénothérapie puis des bolus de corticoïdes

	Avant Azithromycine	1 an après le début du TT
SaO ₂ nocturne	93 ± 4% Sous 0.5 L/min O ₂	96 ± 3% Sous air ambiant
GDS (air ambiant) PaO ₂ (mm Hg) PaCO ₂ (mm Hg)	65 33	75 33

Macrolides et maladies respiratoires chroniques

Indications

Panbronchiolite diffuse

Mucoviscidose

BPCO

Asthme ?

DDB ?

Pathologies du surfactant ?

Mécanismes connus

↓ Mucus

Bactéries

↓ Quorum-sensing

↓ Mobilité

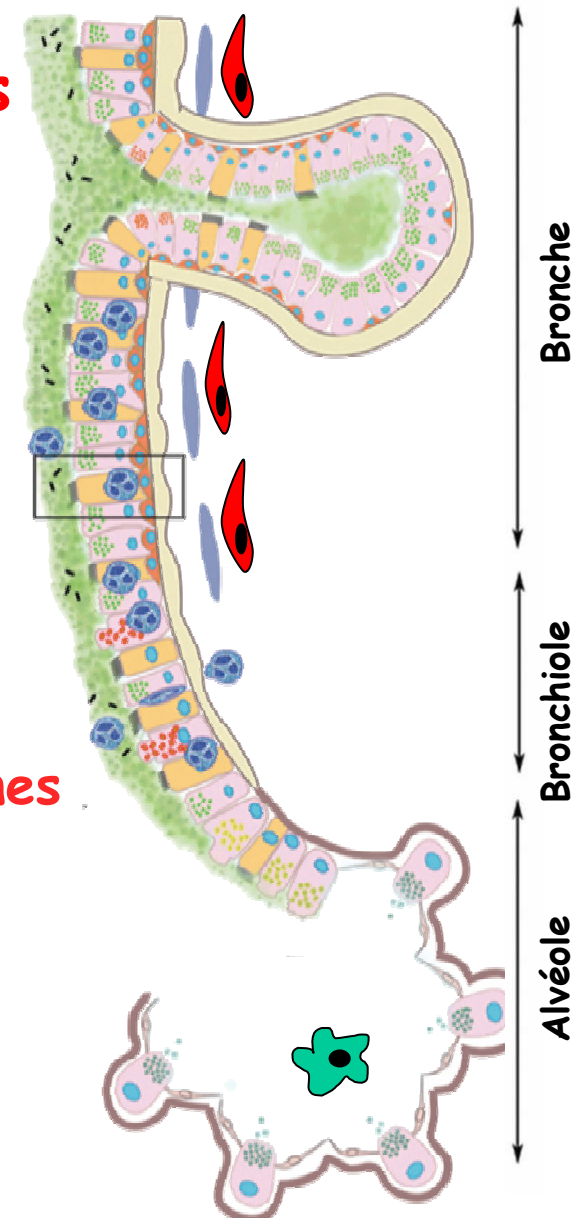
Neutrophiles

↓ Afflux

↓ Production cytokines



↘ Inflammation des voies aériennes



**Service de pneumologie pédiatrique
Centre de référence des maladies
respiratoires rares**

Hôpital Trousseau, Paris

**Annick Clement
Brigitte Fauroux
Guillaume Aubertin
Nadia Nathan
Katarina Chadelat
Guillaume Thouvenin
Aline Tamalet
Corine Troadec**

Unité Inserm U938

**Olivier Tabary
Loic Guillot
Philippe Leouzac**