

## CHAPITRE 10

### **Quels sont les effets, positifs et négatifs, d'une antibiothérapie distribuée de façon extensive, sur les autres pathologies et sur l'état de santé des populations qui y sont soumises ?**

---

Jeanne ORFILA

Depuis le début des années 1990, différents travaux ont montré que l'azithromycine pouvait traiter le trachome en l'administrant en une seule dose (Bailey *et al.*, 1993 ; Tabbara *et al.*, 1996) et était au moins aussi efficace que la tetracycline appliquée localement pendant plusieurs semaines (Dawson *et al.*, 1997 ; Frazer-Hurt *et al.*, 2001).

#### **Rappel sur l'azithromycine**

L'azithromycine est une molécule qui appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques, les azalides, obtenus par modification de la molécule d'érythromycine qui appartient pour sa part à la famille des macrolides. La présence d'un azote en position 9a dans la molécule d'azithromycine, caractéristique de la nouvelle classe, lui confère une plus grande stabilité en milieu acide que l'érythromycine. L'étude pharmacocinétique montre une rapide distribution de l'antibiotique dans différents tissus de l'organisme avec persistance de taux élevés pendant plusieurs jours.

L'azithromycine peut aussi être transportée par les macrophages et les monocytes au foyer d'infection et y être relarguée.

Les études *in vitro* de l'action de l'azithromycine (Welsh *et al.*, 1992) montrent qu'elle est active sur les trois espèces de *Chlamydia* avec une CMI (concentration minimale inhibitrice) de 0,01 mg/l. Fait intéressant, Tabbara *et al.* (1998) ont montré que le taux d'antibiotique détecté après administration orale d'un gramme d'azithromycine reste supérieur à la CMI 90<sup>1</sup>. Elle a l'avantage de donner la quantité suffisante qui aura une efficacité thérapeutique. Elle est moins exigeante que la CMI qui exige la disparition de toute culture, pendant 4 jours, dans les larmes et l'humeur aqueuse et, pendant 14 jours, dans les biopsies de tissu conjonctival. Elle possède une plus grande pénétration cellulaire que les bêtalactamases, les quinolones et les autres macrolides. Sa demi-vie est donc élevée.

## **Quelles peuvent être les conséquences fâcheuses d'une campagne de distribution de masse ?**

Elles sont de 2 ordres :

- les effets indésirables du médicament,
- l'émergence de résistances chez différents agents pathogènes.

### ***Les effets indésirables***

Ce médicament entraîne relativement peu d'effets secondaires et il est apparemment exempt d'effets indésirables graves. Les incidents les plus fréquents sont d'origine gastro-intestinale : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, tous sans gravité. Il sera difficile de faire la part qui revient à l'antibiotique lors d'une campagne de masse chez des populations qui normalement présentent des fréquents épisodes d'atteintes gastro-intestinales.

En 2000, lors de la 5<sup>ème</sup> réunion de l'Alliance OMS pour l'élimination mondiale du trachome cécitant, Fry *et al.* ont rapporté les résultats de 8 essais contrôlés qui ne signalaient aucun effet indésirable (Fry *et al.*, 2000).

La question du traitement de la femme enceinte reste cependant posée. Son utilisation pendant la grossesse n'est pas encore homologuée même si des études chez l'animal n'ont montré aucun effet indésirable. Deux études réalisées en Ouganda, lors du traitement, par l'azithromycine, de maladies sexuellement transmissibles, ont montré l'absence d'effet nocif chez les femmes traitées pendant leur grossesse (Gray *et al.*, 2001).

---

<sup>1</sup> la CMI 90 est la quantité d'antibiotique qui inhibe 90 % de la population microbienne lors d'un test *in vitro*

Lors de campagnes de masse en population générale ou lors de campagnes visant les enfants de moins de 15 ans, il est probable que nous rencontrerons des femmes ou des adolescentes enceintes. En s'appuyant sur les résultats précédents, la décision de traiter par l'azithromycine ne devrait pas être remise en question.

L'utilisation de l'azithromycine chez le jeune enfant pose encore des problèmes non résolus. Au-dessous de 6 mois la molécule doit être évitée. Après l'âge de un an, Pfizer et l'OMS recommandent son utilisation.

Aucune preuve n'existe à ce jour d'effet tératogène de l'azithromycine et la *Food and Drug Administration* a classé l'azithromycine en classe B, ce qui permet d'utiliser la molécule chez une femme enceinte dans le cadre d'un traitement sous contrôle médical. La question se pose de savoir si cette clause s'applique en traitement de masse non contrôlé. L'OMS se borne à recommander à ce jour la pommade tétracycline dans le traitement des femmes qui se savent enceintes. Pour les enfants de moins de un an, l'OMS recommande également le traitement par la pommade tétracycline.

A la fois pour le bébé et la femme enceinte, la décision définitive est laissée à chaque ministère de la Santé.

### **L'émergence de résistances**

Le spectre d'activité de l'azithromycine est large : outre son action sur les *Chlamydia*, elle est active sur les cocci Gram + tel *Streptococcus pneumoniae*, les cocci Gram - tels les *Neisseria* et certains bacilles gram -.

Tous ces germes faisant partie de la flore normale vont être influencés par la présence de la molécule. Elle possède une activité *in vitro* contre de nombreuses espèces bactériennes présentes dans la conjonctive et l'appareil rhinopharyngé : *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*. La question se pose de savoir si l'azithromycine utilisée lors de campagnes anti-trachomateuses peut agir sur l'équilibre de la flore conjonctivale et induire ainsi des résistances principalement chez les streptocoques et sur d'autres bactéries de la flore oro-pharyngée. Rappelons que le mécanisme de la résistance acquise à l'azithromycine est le même quelle que soit l'espèce bactérienne. Des chercheurs ont mis en évidence l'apparition d'une enzyme capable de méthyleter le RNA ribosomal bactérien. L'azithromycine n'est plus capable de se lier au ribosome ainsi modifié et ne peut plus empêcher la multiplication bactérienne.

### **Effet sur la flore conjonctivale**

Le travail très complet de Chern en 1999 (Chern *et al.*, 1999) a tenté de répondre à différentes questions :

Est-ce qu'une dose unique d'azithromycine :

- entraîne une diminution de la flore bactérienne conjonctivale ?
- modifie la distribution relative des différentes espèces bactériennes de cette flore conjonctivale ?
- entraîne l'apparition de souches résistantes, principalement de *S. pneumoniae* ou d'*Haemophilus influenzae* ?

Pour répondre à ces questions, les auteurs ont suivi des enfants du village de Lumbuni (Nepal) âgés de 1 à 10 ans. Un prélèvement à l'écouvillon a été réalisé sur la conjonctive supérieure de chacun des enfants pour étude de la flore par ensemencement sur gélose au sang. Quatre vingt onze enfants (groupe traité) reçoivent 20 mg/kg d'azithromycine au jour J0 et 31 enfants (groupe contrôle) ne reçoivent rien.

Quatorze jours après la visite initiale, la conjonctive des enfants est de nouveau écouvillonnée pour culture bactérienne. À J0, des germes pathogènes *S. pneumoniae*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* et *E. coli* ont été isolés chez 40 % des enfants du groupe traité. À J14, seuls 18 % restent positifs. Dans le groupe contrôle qui n'a donc rien reçu, le pourcentage de cas positifs reste inchangé.

L'étude analytique montre que, dans le groupe traité, *S. pneumoniae* est isolé chez 25 enfants à J0 et chez 7 enfants à J14, *Haemophilus* est isolé chez 8 enfants à J0 et chez 5 à J14, *Moraxella* chez 4 enfants à J0 et *Neisseria* chez 2 enfants à J0, et qu'aucun germe ne se retrouve à J14 dans le groupe contrôle. Cependant, les résultats de ce travail restent sujets à caution à cause du petit nombre de germes. On peut au moins conclure globalement de cette première partie de l'étude que l'administration d'azithromycine lors d'une campagne anti-trachomateuse de masse a un effet positif sur la charge bactérienne conjonctivale.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a montré que les 27 souches de *C. pneumoniae* isolées à J0 étaient sensibles à l'azithromycine et à la pénicilline. À J14, les trois souches du groupe contrôle restent sensibles mais, dans le groupe traité, 3 des 7 souches sont devenues résistantes à l'azithromycine tout en restant sensibles à la pénicilline. Pour *Haemophilus*, toutes les souches, tant du groupe contrôle que du groupe traité, sont et restent sensibles.

De cette étude, nous retenons donc l'installation de souches de *S. pneumoniae* résistantes à l'azithromycine au niveau de la conjonctive après un court traitement, sans connaître pour autant l'impact de ce phénomène sur les manifestations cliniques des infections à *S. pneumoniae*.

### **Effets sur la flore naso-pharyngée**

Le portage de *S. pneumoniae* au niveau du rhinopharynx est de l'ordre de 80 %. Ses souches sont souvent à l'origine d'infections, spécialement chez le petit enfant. Dans ce cas, l'une des drogues de choix appartient à la famille des macrolides pour lesquels une résistance croisée avec l'azithromycine a été décrite. Que devient la flore rhinopharyngée lors de traitements anti-trachomateux reposant sur une dose unique d'azithromycine ?

Leach *et al.* (1997) ont abordé cette question. Leur étude a porté sur 80 cas de sujets d'âge scolaire atteints de trachome et traités avec 20 mg/kg d'azithromycine. Un écouvillonnage nasopharyngé est réalisé à J0, au bout de 2 semaines, de 2 mois et de 6 mois. Les écouvillons sont conservés en milieu liquide à  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Un aliquot est ensemencé après décongélation sur une gélose *Columbia* enrichie de sang de cheval. Le taux de portage de *S. pneumoniae* était de 66 % à J0. Il décroît

(29 %) au bout de la deuxième semaine pour augmenter et atteindre 78 % à 2 mois et 87 % à 6 mois. L'étude de la sensibilité des souches de *S. pneumoniae* a montré qu'une souche était résistante à l'azithromycine avant traitement. Après 2 semaines, le pourcentage de souches résistantes atteint 15,8 %. À la visite du 2<sup>ème</sup> mois, le pourcentage de souches résistantes atteint 27 % mais chute (5,1 %) à la visite du 6<sup>ème</sup> mois.

Les auteurs pensent que l'apparition de souches résistantes chez un sujet traité relève d'un processus de sélection agissant sur des souches présentes en faible quantité.

Quel que soit le mécanisme d'apparition de cette résistance, il demeure que l'utilisation de l'azithromycine lors de campagnes anti-trachomateuses est capable d'induire la résistance chez des souches de *S. pneumoniae*.

Il faudra donc établir un contrôle de la résistance et définir le seuil de souches résistantes à ne pas franchir. Il apparaît également important de collecter les cas d'infections à *S. pneumoniae* dans les communautés traitées et d'étudier l'évolution de la résistance. Cependant, cette recommandation ne sera pas aisée à suivre étant donné les équipements bactériologiques des pays concernés : coût des examens, éloignement du laboratoire de référence.

Il faudrait également limiter l'utilisation de l'azithromycine aux infections pour lesquelles l'antibiotique présente un avantage certain sur d'autres molécules : trachome, maladies sexuellement transmissibles et donovanose.

### **Résistance des Chlamydia**

Des souches résistantes peuvent être induites in vitro par différents antibiotiques mais une souche résistante n'a été que rarement isolée en clinique. Ces isolats présentent une résistance hétérotypique c'est à dire que moins de 1 % de la culture est constituée de *Chlamydia* résistantes et celle ci n'est pas transmise génétiquement. La rareté de ce phénomène permet de conclure qu'il n'a pas de signification clinique. La difficulté de la réalisation d'un antibiogramme de *Chlamydia* n'impose pas cette surveillance bactériologique pour le moment.

### **Action de l'azithromycine sur différents syndromes cliniques**

L'étude de l'action de l'azithromycine sur les flores bactériennes est toujours délicate. Il est plus facile d'évaluer l'impact du traitement anti-trachomateux sur des syndromes cliniques définis comme la fièvre, la diarrhée, les céphalées et les vomissements.

Whitty *et al.* (1999) ont comparé le traitement azithromycine oral (20 mg/kg) à J1, J8 et J15 chez 412 sujets avec le traitement tétracycline local pendant 42 jours chez 379 sujets.

Dans les 2 groupes, il s'agissait d'enfants de 3 mois à 15 ans. Les interviews conduites en langue locale, effectuées à J0, J7, J14, J21 et J28 ont comporté un ensemble de questions bien codifié concernant des symptômes cliniques tels que :

fièvre, toux, diarrhée, vomissements, convulsions, douleurs abdominales et problèmes auriculaires. La fièvre et les céphalées ont été les symptômes les plus fréquemment notés, suivis par la toux et la diarrhée.

Dans le groupe « tétracycline » on note un mort et 4 enfants présentant des convulsions.

Dans le groupe « azithromycine », 2 enfants ont présenté des convulsions.

Les épisodes de fièvre et de céphalées ont été réduits de 20 %, les épisodes de diarrhée et de vomissements de 40 % dans le groupe « azithromycine » comparé au groupe « tétracycline », ce maximum de réduction se situant après la 3<sup>ème</sup> prise d'antibiotique. L'incidence de la toux n'est pas modifiée.

### *Azithromycine et paludisme*

La démonstration de l'activité de l'azithromycine sur les plasmodium ouvre un nouveau champ d'investigation sur les effets bénéfiques potentiels d'une campagne anti-trachomateuse utilisant l'azithromycine. Plusieurs parasitologistes se sont intéressés aux possibilités d'utilisation *in vivo* de cette molécule. Deux études de son action prophylactique ont été réalisées (Biswas, 2001 ; Yeo et Rieckmann, 1995) utilisant, l'une, 250 mg par jour, l'autre, 1 g par semaine. Bien que présentant une grande efficacité pour *plasmodium vivax*, l'action contre *plasmodium falciparum* est de l'ordre de 70 à 90 %. Son utilisation seule ne peut être envisagée. Mais, en s'appuyant sur l'innocuité de l'azithromycine, en particulier chez les jeunes enfants et les femmes enceintes, son utilisation en association avec d'autres anti-malariques est recommandée. Ohrt (2002) a étudié *in vitro* la meilleure association possible, c'est à dire celle qui présentait synergie ou indifférence. Les meilleures associations sont celles réalisées avec les dérivées de l'artémisinine, associées à la chloroquine et la quinine. Il apparaît donc que, avec les doses utilisées lors de campagnes anti-trachomateuses, une action préventive pouvait s'exercer mais non une action thérapeutique. Cependant, si la nouvelle orientation de lutte anti-malarique associe l'azithromycine, son action positive sur le trachome pourrait s'exercer.

## **Conclusion**

Une antibiothérapie utilisant l'azithromycine distribuée de façon extensive lors de campagne de masse anti-trachomateuse présente certains effets positifs tels que diminution de la diarrhée et des céphalées. Parallèlement, le nombre de *Streptocoques pneumoniae* et d'*Haemophilus* bactérien appartenant à la flore normale diminue.

Aucune étude n'a été entreprise sur l'impact de la campagne sur les chlamydioses génitales. Le risque d'une telle thérapie réside essentiellement dans l'apparition de résistances (Somani *et al.*, 2002). Elles sont très faibles pour le moment mais méritent d'être surveillées. Les effets toxiques de l'azithromycine semblent se limiter à des manifestations gastro-intestinales. Même s'il n'y a pas d'effet tératogène

prouvé, l'OMS recommande de traiter par antibiothérapie locale et non générale les femmes qui se savent enceintes et les enfants de 6 mois à 1 an. La décision relève de toute façon du ministère de la santé du pays.

## Bibliographie

- BAILEY R.L., ARULLENDRAN P., WHITTLE H.C., MABEY D.C., 1993 – Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma. *Lancet*, 342(8869) : 453-456.
- BISWAS S., 2001 – In vitro antimalarial activity of azithromycin against chloroquine sensitive and chloroquine resistant *Plasmodium falciparum*. *Journal of Postgraduate Medicine*, 47(4): 240-243.
- CHERN K.C., SHRESTHA S.K., CEVALLOS V., DHAMI H.L., TIWARI P., CHERN L., WHITCHER J.P., LIETMAN T.M., 1999 – Alterations in the conjunctival bacterial flora following a single dose of azithromycin in a trachoma endemic area. *British Journal of Ophthalmology*, 83(12): 1332-1335.
- DAWSON C.R., SCHACHTER J., SALLAM S., SHETA A., RUBINSTEIN R.A., WASHTON H., 1997 – A comparison of oral azithromycin with topical oxytetracycline/polymyxin for the treatment of trachoma in children. *Clinical Infectious Diseases*, 24(3): 363-368.
- FRAHR-HURT N., BALLEY R.L., COUSENS S., MABEY D., FAAL H., MABEY D.C., 2001 – Efficacy of oral azithromycin versus topical tetracycline in mass treatment of endemic trachoma. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(7): 632-640.
- FRY A.M., JHA H.C., CHAUDARY P., ELLIOT J., LIETMAN T.M., HYDE T., POKHREL R.P., DOWELL S., 2000 – Secondary effects of mass chemoprophylaxis with azithromycin to eliminate blindness due to trachoma in Nepal. *Fifth Meeting of the WHO Alliance for the Global Elimination of Trachoma*, Genève, Suisse, (5-7 décembre 2000).
- GRAY R.H., WABWIRE-MANGEN F., KIGOZI G., SEWANKAMBO N.K., SERWALDA D., MOULTON L.H., QUINN T.C., O'BRIEN K.L., MEEHAN M., ABRAMOWSKY C., ROBB M., WAWER M.J., 2001 – Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(5): 1209-1217.
- LEACH A.J., SHELBY-JAMES T.M., MAYO M., GRATTEN M., LAMING A.C., CURRIE B.J., MATHEWS J.D., 1997 – A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of Trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, 24(3): 356-362.
- OHRT C., WILLINGMYRE G.D., LEE P., KNIRSCH C., MILHOUS W., 2002 – Assessment of azithromycin in combination with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 46(8): 2518-2524.
- SOMANI J., BHULLAR V.B., WORKOWSKI K.A., FARSHY C.E., BLACK C.M., 2000 – Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure. *Journal of Infectious Disease*, 181(4): 1421-1427.
- TABBARA K.F., ABU-EL-ASRAR A., AL-OMAR O., CHOUDHURY A.H., AL-FAISAL Z., 1996 – Single-dose azithromycin in the treatment of trachoma. A randomized, controlled study. *Ophthalmology*, 103(5): 842-846.

- TABBARA K.F., AL-KHARASHI S.A., AL-MANSOURI S.M., AL-OMAR O.M., COOPER H., EL-ASRAR A.M., FOULDS G., 1998 – Ocular levels of azithromycin. *Archives of Ophthalmology*, 116(12): 1625-1628.
- WELSH L.E., GAYDOS C.A., QUINN T.C., 1992 – In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin and tetracycline against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(2): 291-294.
- WHITTY C.J., GLASGOW K.W., SADIQ S.T., MABEY D.C., BAILEY R., 1999 – Impact of community-based treatment for trachoma with oral azithromycin on general morbidity in Gambian children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 18(11): 955-958.
- YEO A.E., RIECKMANN K.H., 1995 – Increased antimalarial activity of azithromycin during prolonged exposure of *Plasmodium falciparum* in vitro. *International Journal of Parasitology*, 25(4): 531-532.