



# Macrolides et BPCO

Elodie BLANCHARD  
Service des Maladies Respiratoires  
CHU de BORDEAUX



# Conflits d'intérêt

Aucun

# Introduction

- Exacerbations de BPCO restent problématiques malgré l'optimisation des traitements inhalés
- Macrolides = anti-infectieux utilisés depuis plus de 50 ans
  - Infections notamment respiratoires
  - Mycobactéries atypiques
- Macrolides = agent « immunomodulateur » ?
  - Panbronchiolite diffuse
- Utilisés au long cours dans la mucoviscidose
- Et les bronchopathies chroniques non mucoviscidosiques ?
  - DDB
  - BPCO ?
  - Asthme ?

# Plan

- Données d'efficacité
  - Principales études
    - Molécules utilisées/Critère de jugement principal
  - Vers un profil de patients « répondeurs » ?
- Données de tolérance
- Emergence de résistance aux macrolides ?
- Synthèse
- En cas de prescription (hors AMM):
  - Proposition de bilan pré-thérapeutique
  - Proposition de suivi: réévaluation de l'efficacité et de la tolérance

# Enquête ...

Prescrivez-vous des macrolides dans l'objectif de prévenir les exacerbations de vos patients BPCO ?

1. Jamais
2. Parfois pour les exacerbateurs fréquents ( $\geq 2$ /an) sous traitement inhalé optimal
3. Pour tous les BPCO GOLD IV
4. Quand il existe des bronchectasies associées
5. Pour les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*

# Données d'efficacité

- Nombreuses études
- De durée variable
- Population variable:
  - BPCO tout venant
  - « exacerbateurs fréquents »
- Molécules utilisées différentes
- Posologies et rythme d'administration différents
- Critère de jugement principal différent

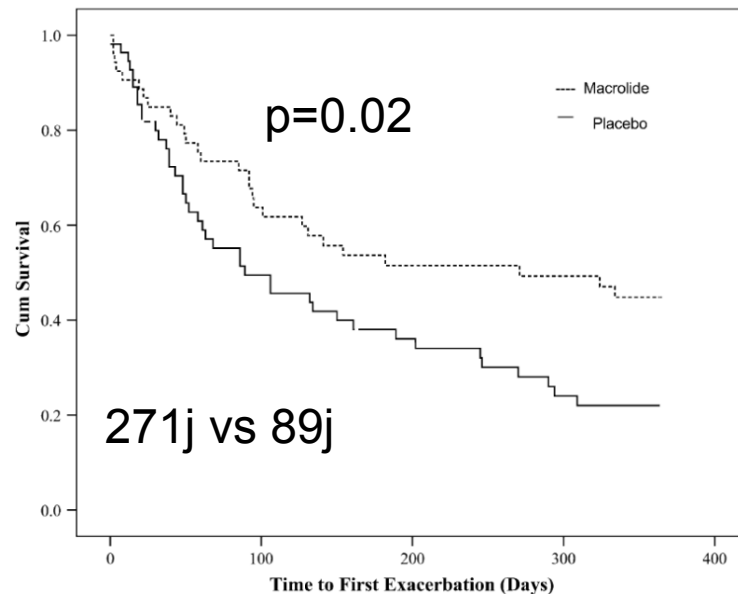
# Données d'efficacité: tableau récapitulatif

Auteur	N (T/C)	Age moyen	VEMS (%th)	Intervention	Durée (m)	Critère de jugement	Résultats efficacité
Suzuki 2001	55/54	69.1/71.7	ND	Erythro 200-400mg/j	12	Exacerbations « Rhume »	14/64 (p<0.0001)
Banerjee 2005	31/36	65.1/68.1	42.5/43.9	Clarithro 500mg/j	3	Expextoration induite: PNN, IL-6, LTB 4, TNF	Pas de différence
Seemungal 2008	53/56	66.5/67.8	49.3/50.6	Erythro 250mg x2/j	12	Exacerbation	Exacerbation: -50% (T) Durée -4j EFR et ECBC pas de diff

# Focus Seemungal 2008 (erythro)

168  
exacerbations  
97 (C) / 71 (T)

Parameter	Rate Ratio	95% CI		P Value
		Lower	Upper	
Macrolide	0.648	0.489	0.859	0.003
Frequent exacerbations at baseline	2.679	2.008	3.575	<0.001
Current smoker	1.056	0.789	1.414	0.715
Male sex	0.884	0.660	1.184	0.407
	Regression Coefficient			
Age, yr	-0.015	-0.032	0.002	0.086
FEV <sub>1</sub> % at baseline	-0.008	-0.016	0.000	0.046



Pas de différence concernant les marqueurs inflammatoires

IL-6, CRP (serum)

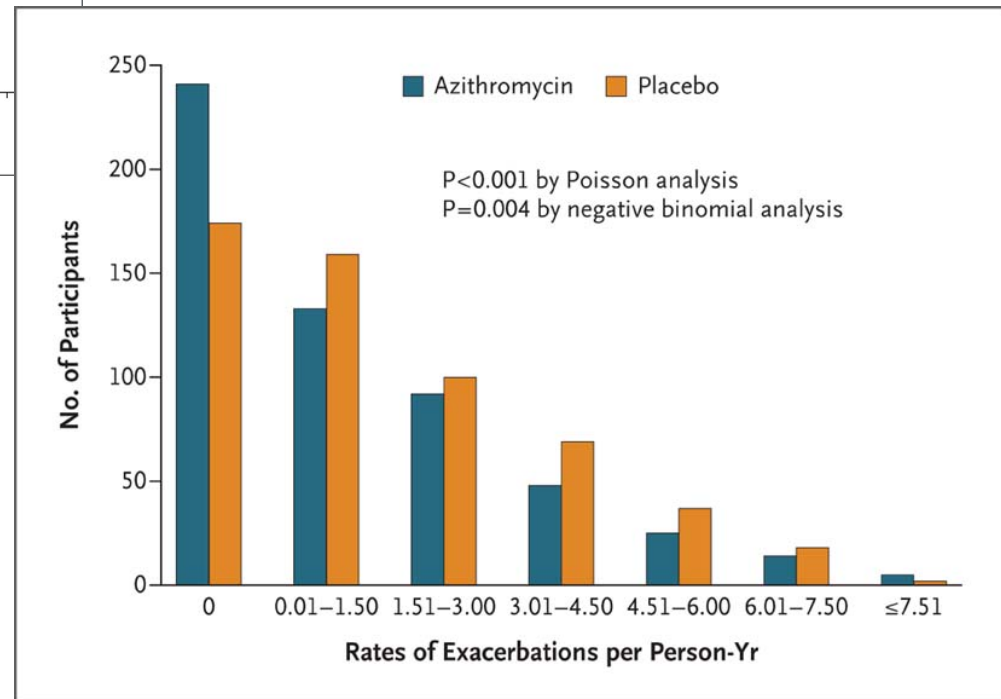
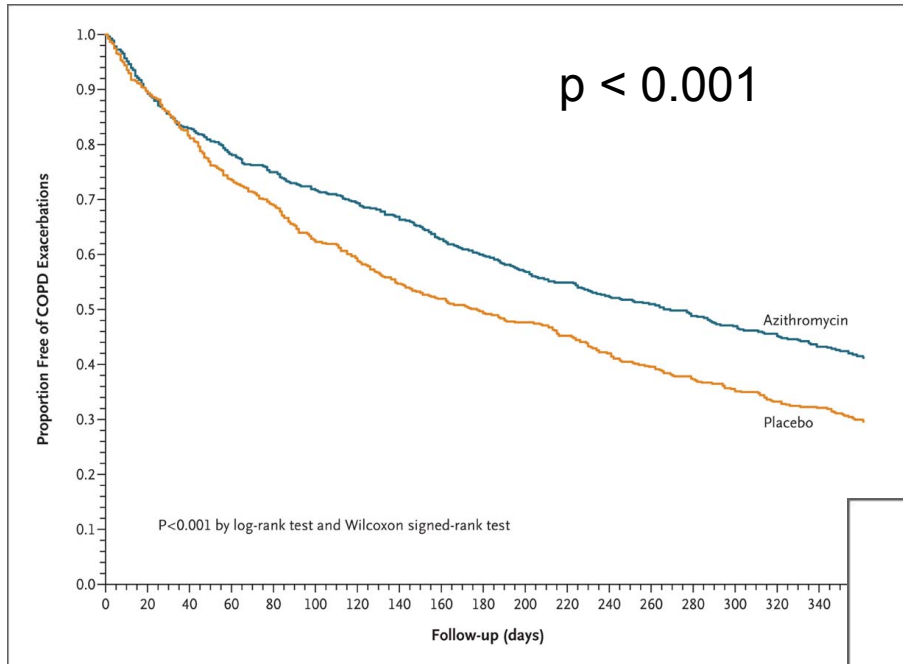
IL-6, IL-8, MPO (expectoration)



# Données d'efficacité: tableau récapitulatif

Auteur	N (T/C)	Age moyen	VEMS (%th)	Intervention	Durée (m)	Critère de jugement	Résultats efficacité
Suzuki 2001	55/54	69.1/71.7	ND	Erythro 200-400mg/j	12	Exacerbations « Rhume »	14/64 (p<0.0001)
Banerjee 2005	31/36	65.1/68.1	42.5/43.9	Clarithro 500mg/j	3	Expextoration induite: PNN, IL-6, LTB 4, TNF	Pas de différence
Seemungal 2008	53/56	66.5/67.8	49.3/50.6	Erythro 250mg x2/j	12	Exacerbation	Exacerbation: -50% (T) Durée -4j EFR et ECBC pas de diff
He 2010	18/18	68.8/69.3	44.3/42.1	Erythro 125mg x 3/j	6	Exacerbation Expectoration	Délai avant 1ere exacerbation 86j vs 155j (C) ECBC idem mais pas d'AB SGRQ idem à 6m
Albert 2011	558/559	65/66	39/40	Azithro 250mg/j	12	Délai avant 1 <sup>ère</sup> exacerbation	Exacerbation: -27% Délai avant 1ere exacerbation 266j (T) vs 174 (C)

# Focus Albert NEJM 2011 (azithro)

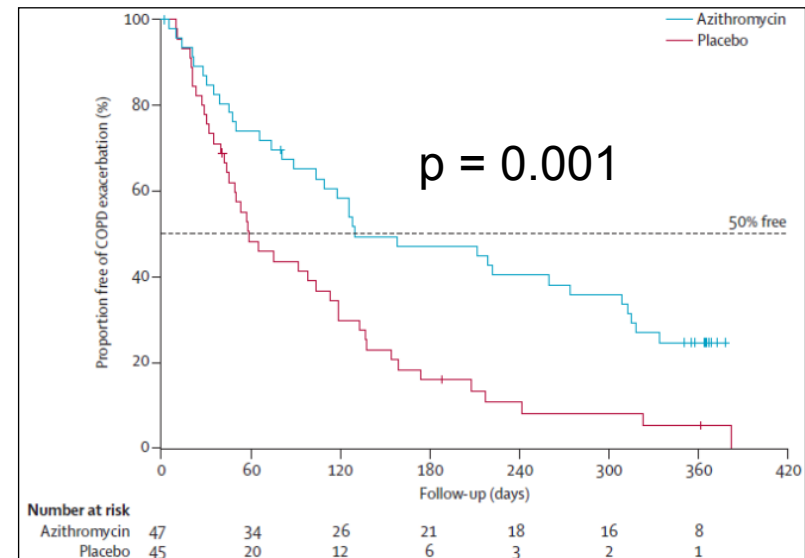


# Données d'efficacité: tableau récapitulatif

Auteur	N (T/C)	Age moyen	VEMS (%th)	Intervention	Durée (m)	Critère de jugement	Résultats efficacité
Suzuki 2001	55/54	69.1/71.7	ND	Erythro 200-400mg/j	12	Exacerbations « Rhume »	14/64 (p<0.0001)
Banerjee 2005	31/36	65.1/68.1	42.5/43.9	Clarithro 500mg/j	3	Expextoration induite: PNN, IL-6, LTB 4, TNF	Pas de différence
Seemungal 2008	53/56	66.5/67.8	49.3/50.6	Erythro 250mg x2/j	12	Exacerbation	Exacerbation: -50% (T) Durée -4j EFR et ECBC pas de diff
He 2010	18/18	68.8/69.3	44.3/42.1	Erythro 125mg x 3/j	6	Exacerbation Expectoration	Délai avant 1ere exacerbation 86j vs 155j (C) ECBC idem mais pas d'AB SGRQ idem à 6m
Albert 2011	558/559	65/66	39/40	Azithro 250mg/j	12	Délai avant 1 <sup>ère</sup> exacerbation	Exacerbation: -27% Délai avant 1ere exacerbation 266j (T) vs 174 (C)
Berkhof 2013	42/42	67/68	49.8/47.4	Azithro 250mg x 3/sem	3	Questionnaire LCQ	Amélioration LCQ Mais DDB (40%) Amélioration SGRQ Exacerbations 23.8% (T) vs 40.5% (C)
Uzun 2014	47/45	64.7/64.9	44.2/45.0	Azithro 500mg 3j/sem	12	Exacerbations	Exacerbations: 84 (T) vs 129 (C) (p< 0.001) Délai médian avant 1 <sup>ère</sup> exacerbation: 59j (C) vs 130j (T)

# Focus Uzun 2014 (COLUMBUS): efficacité

- Hypothèse: restriction de l'utilisation des macrolides aux patients exacerbateurs fréquents ( $\geq 3/\text{an}$ )
- Exclusion DDB
- Traitements inhalés utilisés de façon « optimale »
- Critère de jugement principal: exacerbations
- Critères de jugement secondaire à 12m:
  - Délai avant 1<sup>ère</sup> exacerbation  
59j vs 130j (T)
  - VEMS, TM6, SGRQ
  - Pas de différence



# Vers l'identification d'un profil de patient répondeur ?

## Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy

MeiLan K. Han<sup>1</sup>,

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 189 Number 12 | June 15 2014

Characteristic	Placebo (n = 556)	Azithromycin (n = 557)	P Value
Age, yr (mean ± SD)	66 ± 9	65 ± 9	0.18
Female sex, n (%)	226 (41)	229 (41)	0.92*
Post-bronchodilator FEV <sub>1</sub>			
Liters (mean ± SD)	1.12 ± 0.52	1.10 ± 0.50	0.47
% of predicted value	40 ± 16	39 ± 16	0.42
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	43 ± 13	42 ± 13	0.49
GOLD stage, n (%)			0.93*
II	148 (27)	144 (26)	
III	226 (41)	225 (40)	
IV	182 (33)	188 (34)	
Smoking history, pack-years (mean ± SD)	59 ± 32	58 ± 32	0.66
Current smoker, n (%)	127 (23)	119 (21)	0.60*
Medications for COPD, n (%)			0.04*
None	43 (8)	57 (10)	
ICS only	36 (6)	21 (4)	
LAMA only	43 (8)	34 (6)	
LABA only	6 (1)	15 (3)	
ICS and LABA	125 (22)	104 (19)	
ICS and LAMA	28 (5)	23 (4)	
LAMA and LABA	23 (4)	30 (5)	
ICS, LAMA, and LABA	252 (45)	273 (49)	
SGRQ symptoms score	61 ± 19	62 ± 20	0.31
SGRQ activity score	69 ± 20	70 ± 19	0.29
SGRQ impact score	36 ± 18	36 ± 19	0.62
SGRQ total score	50 ± 16	51 ± 16	0.38
Chronic bronchitis symptom, n (%)	251 (45)	275 (50)	0.19
Entry criteria			
Long-term oxygen, n (%)	325 (58)	334 (60)	0.65*

Azithromycine

250 mg/j

12 mois

Pas de données sur le nombre d'exacerbation dans l'année précédente

**Table 2.** Hazard Ratio (Azithromycin/Placebo) for Time to First Exacerbation in Subgroup

Subgroup (n)	HR	95% CI for HR	P Value*	P Value for Interaction
All (1,113)	0.71	0.61–0.83	<0.0001	
Women (455)	0.69	0.55–0.87	0.001	0.75
Men (658)	0.72	0.59–0.89	0.002	
GOLD II (292)	0.55	0.40–0.75	0.0002	0.04
GOLD III (451)	0.71	0.56–0.90	0.004	
GOLD IV (370)	0.84	0.65–1.08	0.18	
Ex-smoker (867)	0.65	0.55–0.77	<0.0001	0.03
Smoker (246)	0.99	0.71–1.38	0.95	
Chronic bronchitis symptoms present (526)	0.76	0.62–0.94	0.01	0.25
Chronic bronchitis symptoms absent (581)	0.64	0.52–0.80	0.0001	
No ICS, LAMA, LABA (100)	0.42	0.23–0.77	0.005	0.29
ICS only (57)	0.65	0.31–1.38	0.26	
LAMA only (77)	0.60	0.33–1.11	0.10	
LABA only (21)	0.42	0.15–1.18	0.10	
ICS and LAMA (51)	1.19	0.63–2.23	0.59	
ICS and LABA (229)	0.74	0.52–1.05	0.09	
LAMA and LABA (53)	0.47	0.23–0.98	0.04	
ICS, LAMA, and LABA (525)	0.76	0.62–0.94	0.01	
No long-term oxygen use (454)	0.80	0.62–1.03	0.08	0.23
Long-term oxygen use (659)	0.66	0.55–0.80	<0.0001	
Age ≤ 65 (571)	0.84	0.68–1.04	0.1101	0.02
Age > 65 (542)	0.59	0.47–0.74	<0.0001	

# Données de tolérance

- Interactions médicamenteuses
- Effets digestifs
- Evènements cardio-vasculaires
- Baisse auditive

# Données de tolérance

- Interactions médicamenteuses
  - Métabolisme via cytochrome P-4503A
  - Inhibiteur de ce cytochrome
  - Interactions potentielles avec
    - Inhibiteurs calciques
    - Benzodiazépines
    - Statines
    - Digoxine
- Médicaments allongeant l'intervalle QT





# Effets indésirables COLUMBUS

- Arrêt de ttt: 4 groupe azithro, 2 dans le groupe placebo

	Azithromycin (n=47)	Placebo (n=45)
Any adverse events	68	74
Serious adverse events	3 (6%)	5 (11%)
Most frequent adverse events*		
Gastrointestinal		
Diarrhoea	9 (19%)	1 (2%)
Nausea or vomiting	3 (6%)	2 (4%)
Other	4 (9%)	7 (16%)
Laboratory investigations		
Creatinine increase	7 (15%)	3 (7%)
Elevated blood urea nitrogen	4 (9%)	10 (22%)
Hyperchloraemia	6 (13%)	5 (11%)
Alkaline phosphatase increase	4 (9%)	1 (2%)
ALT increase	5 (11%)	4 (9%)
AST increase	3 (6%)	3 (7%)
Gamma-glutamyltransferase increase	6 (13%)	1 (2%)
LDH increase	3 (6%)	4 (9%)
Other	9 (19%)	17 (38%)

# Effets indésirables: BAT (DDB)

- essai clinique randomisé contre placebo évaluant l'efficacité de l'**azithromycine** (250 mg/j) sur le nombre d'exacerbation, et l'émergence de résistance bactérienne

**Table 2.** Exacerbation Frequency and Secondary Outcomes After 1 Year of Study Treatment, by Treatment Group

Outcome	No. (%)		P Value
	Azithromycin (n = 43)	Placebo (n = 40)	
No. of exacerbations			
Total	36 (31)	81 (69)	
PDE	31 (86)	69 (85)	
Non-PDE	5 (14)	12 (15)	
Median (IQR)	0 (0-1)	2 (1-3)	<.001
Mean (SD)	0.84 (1.1)	2.05 (1.6)	<.001 <sup>a</sup>
Adverse effects			<b>RR (95% CI)</b>
No adverse effects	25 (58)	23 (58)	1.01 (0.70-1.46)
Nausea	6 (14)	6 (15)	0.93 (0.33-2.65)
Rash	8 (19)	4 (10)	1.86 (0.61-5.70)
Diarrhea	9 (21)	1 (3)	8.36 (1.10-63.15)
Abdominal pain	8 (19)	1 (3)	7.44 (0.97-56.88)
Auditive complaints <sup>c</sup>	5 (12)	4 (10)	1.16 (0.34-4.03)
Itching	2 (5)	3 (8)	0.62 (0.11-3.52)
Palpitations	1 (2)	1 (3)	0.93 (0.06-14.38)
Headache	0	2 (5)	1.05 (0.98-1.13)

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; IQR, interquartile range; PDE, protocol-defined exacerbation; RR, relative risk; WBC, white blood cell.

SI conversion factor: To convert CRP levels to nmol/L, multiply by 9.524.

<sup>a</sup>By Mann-Whitney U test.

<sup>b</sup>By Fisher exact test.

<sup>c</sup>Self-reported mild hearing loss or tinnitus.

Altenburg, JAMA 2013

# Effets indésirables: EMBRACE (DDB)

	Azithromycine N=71	Placebo N=70
Tout effet indésirable	59 (83%)	65 (93%)
Effet indésirable sévère	4 (6%)	9 (13%)
Effets indésirables les + fréquents		
- Gastro-intestinaux	19 (27%)	9 (13%)
diarrhée	13 (18%)	4 (6%)
nausée ou vomissements	9 (13%)	5 (7%)
inconfort épigastrique	5 (7%)	1 (1%)
constipation	2 (3%)	0
- Congestion nasale	9 (13%)	12 (17%)
-Céphalées	3 (4%)	3 (4%)
-Sinusite	3 (4%)	2 (3%)
-Toux	3 (4%)	2 (3%)
- Douleur thoracique	2 (3%)	2 (3%)

$p = 0.005$

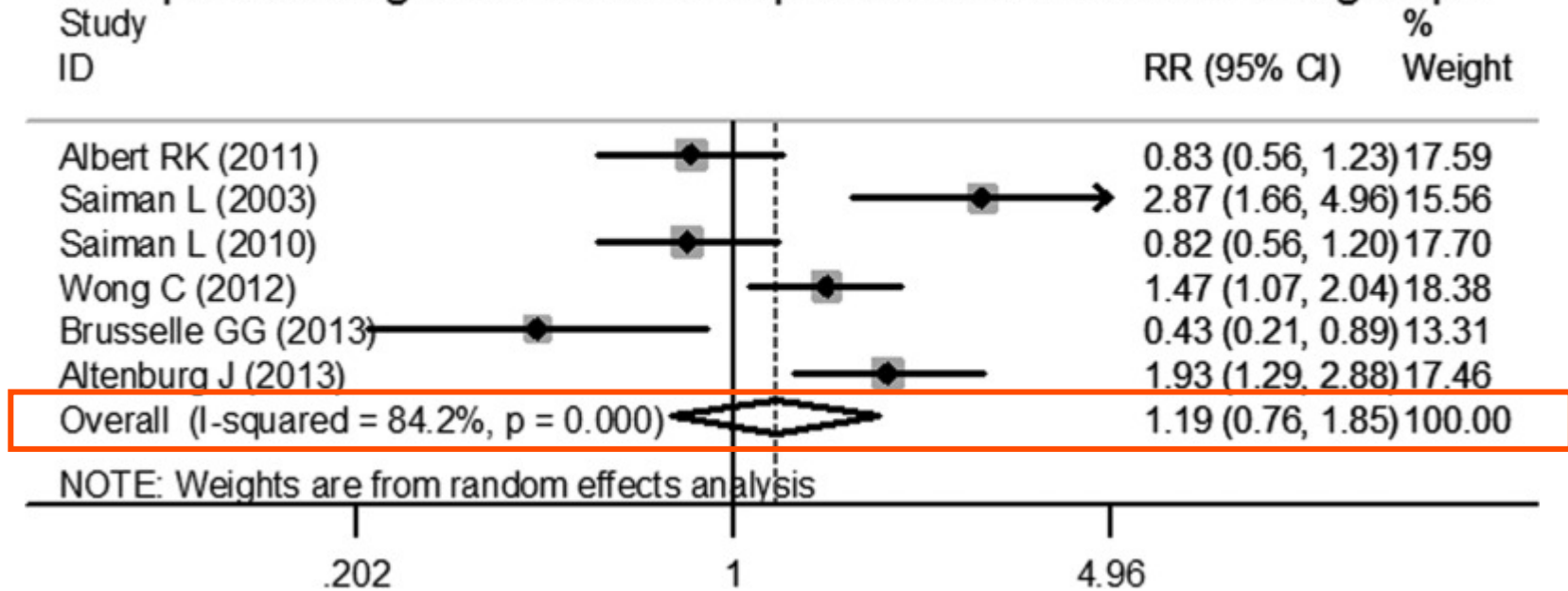
Elévation des transaminases ?  
Et l'allongement du QTc ?

Wong, Lancet 2012

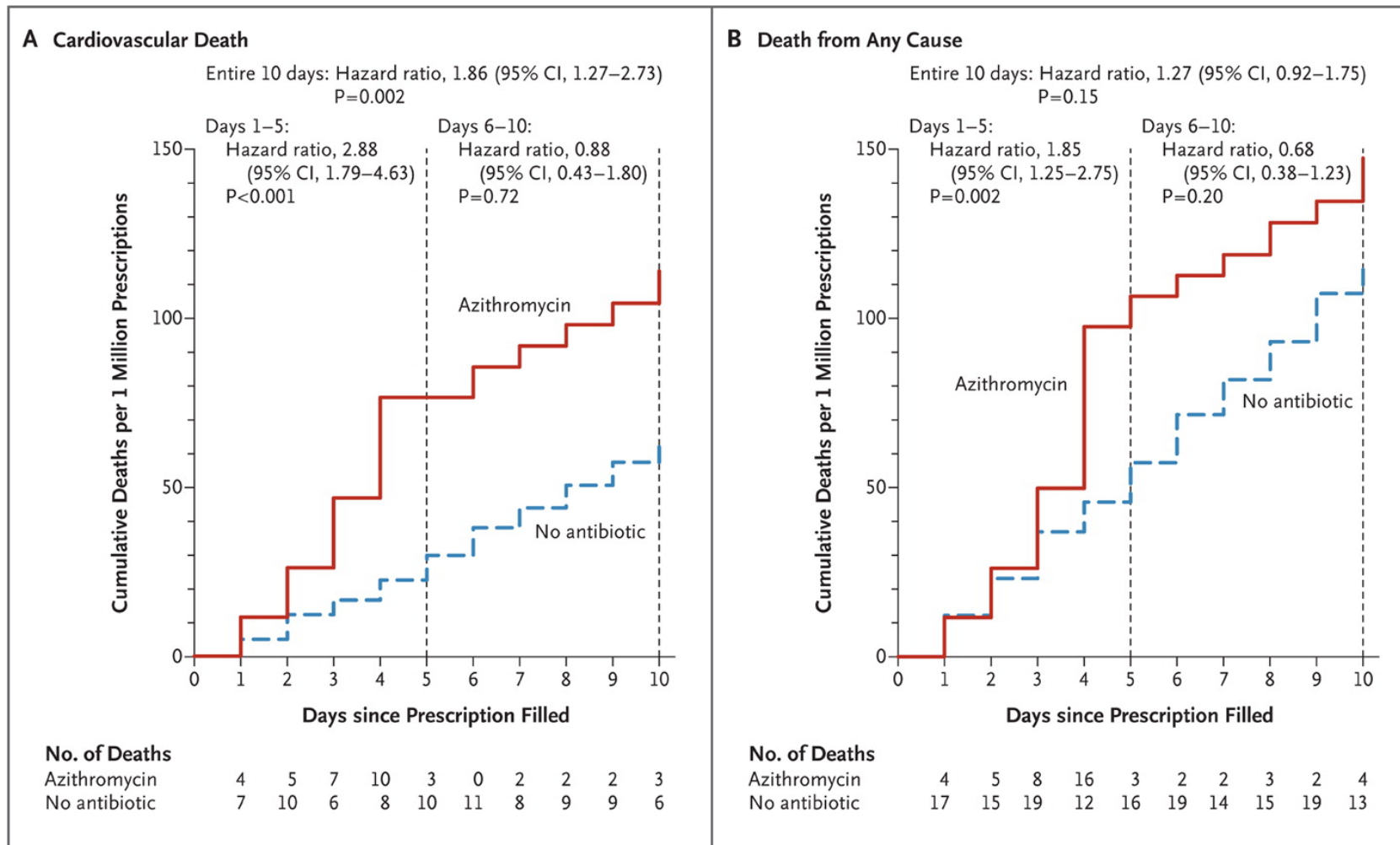
# Troubles digestifs

- Méta-analyse considérant les 6 principaux essais cliniques concernant l'azithromycine (dont BAT et EMBRACE)

## Comparison of gastrointestinal impairment between the two groups

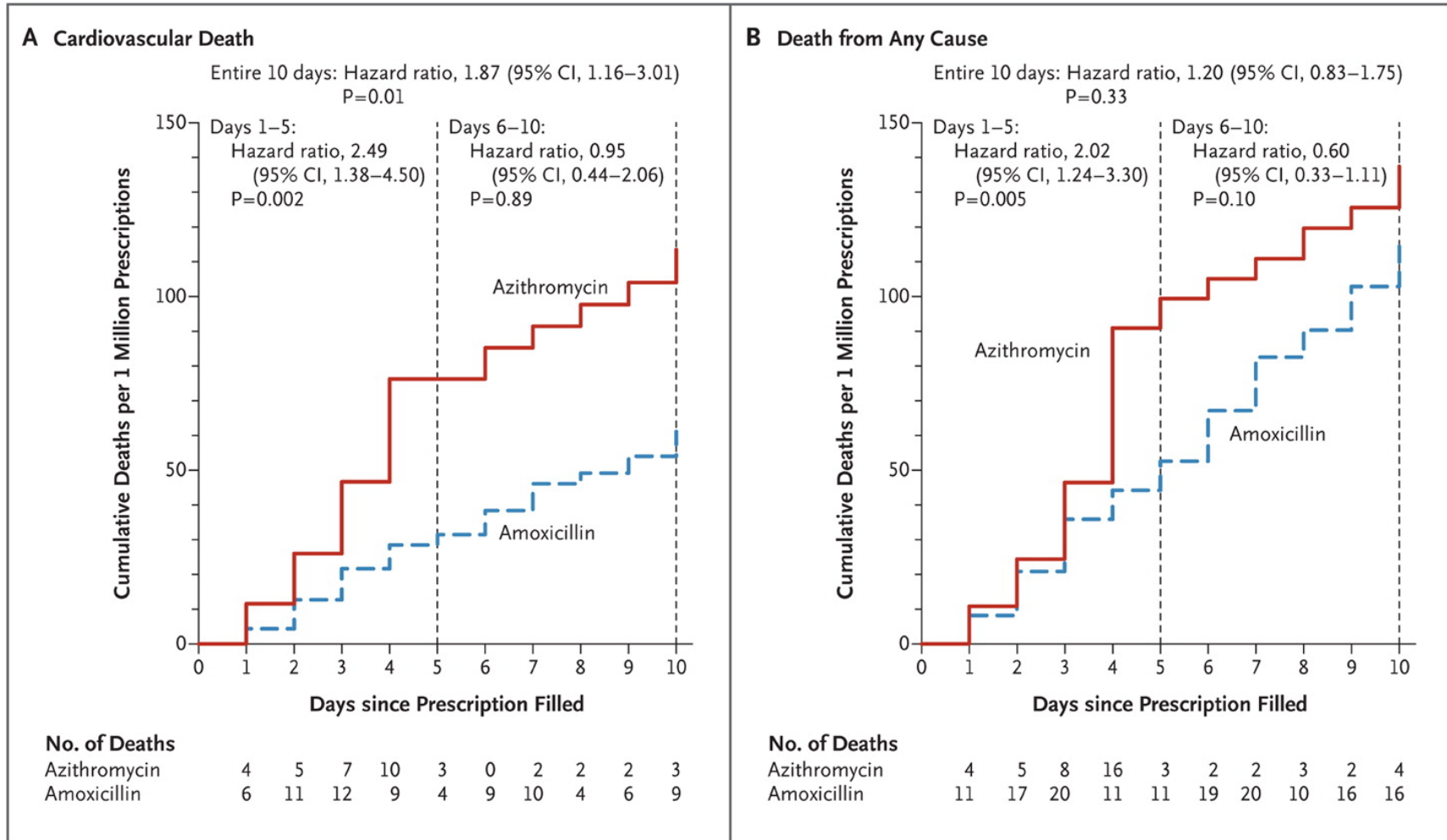


# Azithromycine et risque cardio-vasculaire



Ray NEJM 2012

# Azithromycine et risque cardio-vasculaire (2)



# Baisse auditive

- Essai clinique randomisé évaluant l'azithromycine vs placebo dans la prévention des exacerbations de BPCO (n=1142)

Section F. Effect of Study Drug on Hearing

Interval	Group	N	Mean $\Delta$ db (SD)	95% CI	P Value
Enrollment to 3 <sup>rd</sup> month	Azithromycin	512	-0.7 (4.1)	-1.0, -0.3	0.011
	Placebo	513	-0.0 (4.2)	-0.4, 0.4	
Enrollment to 12 <sup>th</sup> month	Azithromycin	420	-1.2 (4.2)	-1.6, -0.8	0.25
	Placebo	426	-0.9 (4.1)	-1.3, -0.5	
3 <sup>rd</sup> to 12 <sup>th</sup> month	Azithromycin	411	-0.6 (4.2)	-1.0, -0.2	0.18
	Placebo	417	-1.0 (4.3)	-1.4, -0.6	

Section H. Serious Adverse Events and Adverse Events Resulting in Study

Drug Discontinuation.

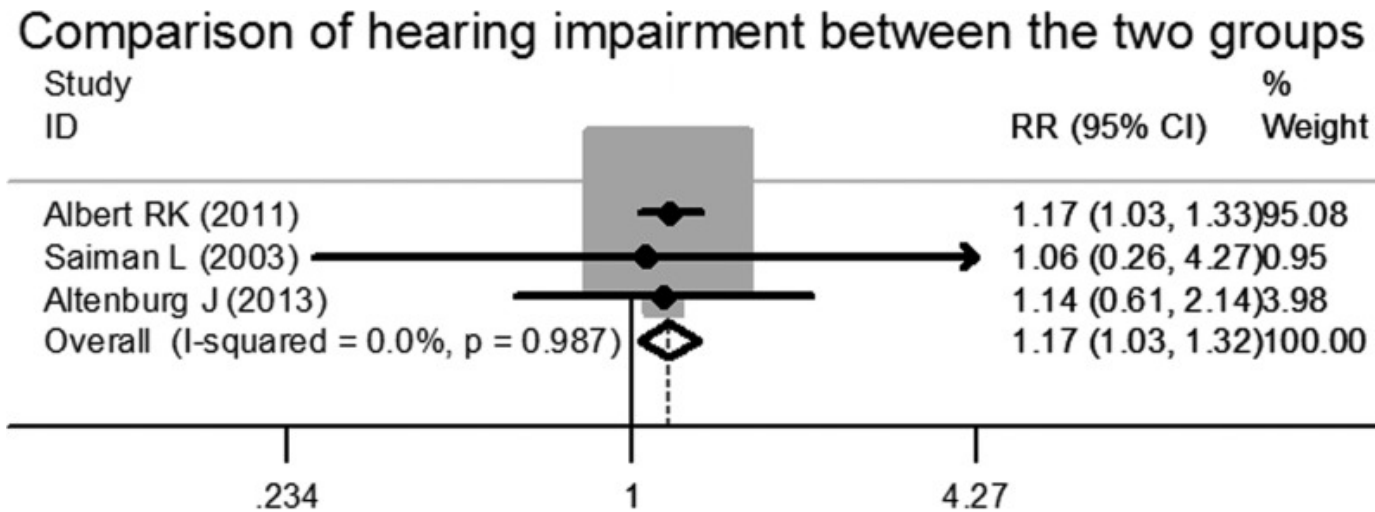
	Serious Adverse Events, N			Adverse Events Leading to Drug Discontinuation, N		
	Azithromycin	Placebo	P value	Azithromycin	Placebo	P value
Non-Fatal						
Pneumonia	26	41	0.11			
Neoplasm	6	8	0.62	0	3	0.25
GI tract	15	21	0.38	11	6	0.23
QTc prolongation	1	2	0.57	6	4	0.55
Other cardiovascular	29	33	0.68			
Other	107	107	0.97			
Total, Non-fatal	184	212	0.29			
Fatal (death prior to 12 M)						
COPD	10	7	0.48			
Cardiovascular	1	1	1.00			
Neoplasm	1	5	0.09			
Other	0	2	0.50			
Unknown	6	5	0.77			
Total, Fatal	18	20	0.87			
Hearing decrement				142	110	0.04

Albert NEJM 2011



# Baisse auditive (2)

- Méta-analyse considérant les 6 principaux essais cliniques concernant l'azithromycine (dont BAT et EMBRACE)

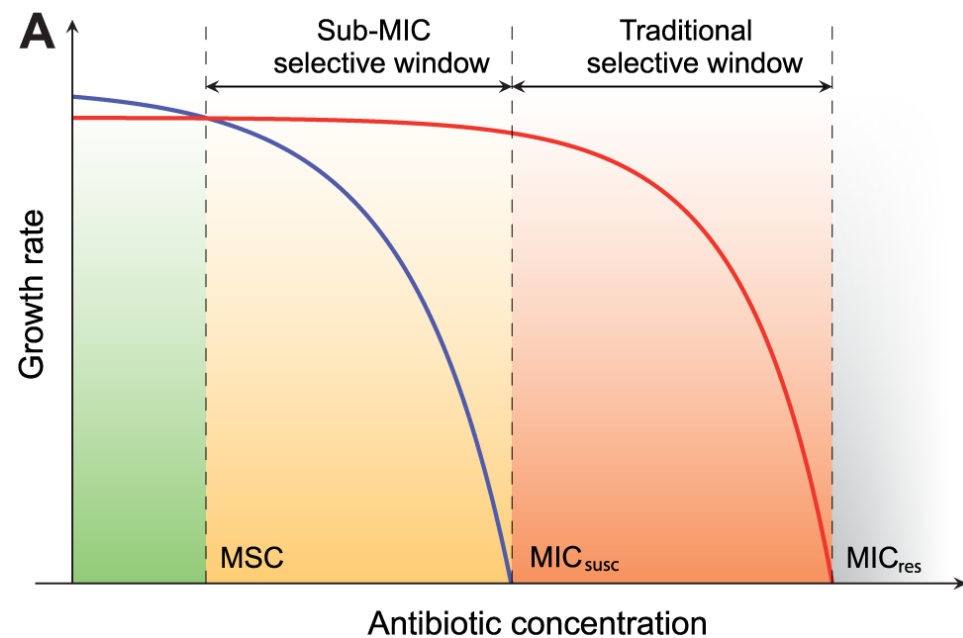


# Effets indésirables: au total !

- Digestifs
  - Diarrhée, nausées, douleurs abdominales
- Hépatiques
  - élévation des transaminases
- Cardiaques
  - Allongement du QT
  - Attention aux interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments allongeant le QT
  - Surmortalité d'origine cardio-vasculaire
- Auditifs
  - Baisse de l'audition (dose-dépendante?)

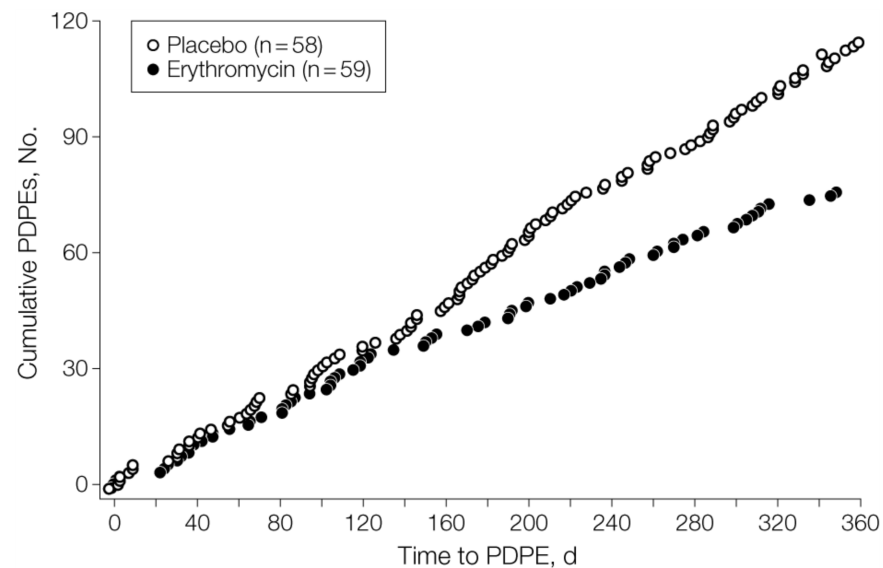
# Résistance bactérienne

- Pouvant résulter de l'exposition d'une bactérie à des concentrations sub-inhibitrices d'antibiotiques
- Mutation ponctuelle diminuant l'affinité de l'antibiotique pour l'ARN 23s
- *Mycoplasma pneumoniae*:
  - 80% R Chine et Japon



# Résistance bactérienne

- **BLESS**: essai clinique randomisé contre placebo évaluant l'efficacité de l'**érythromycine** sur le nombre d'exacerbation, et l'émergence de résistance bactérienne (DDB)
  - 117 patients randomisés
  - Exclusion des patients colonisés à mycobactéries non tuberculeuses
  - Colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* 30%



Serisier, JAMA 2013

# Résistance bactérienne: BLESS

Table 2. Secondary outcome measures (all results presented are for the ITT population) with missing values assigned by multiple imputation analysis

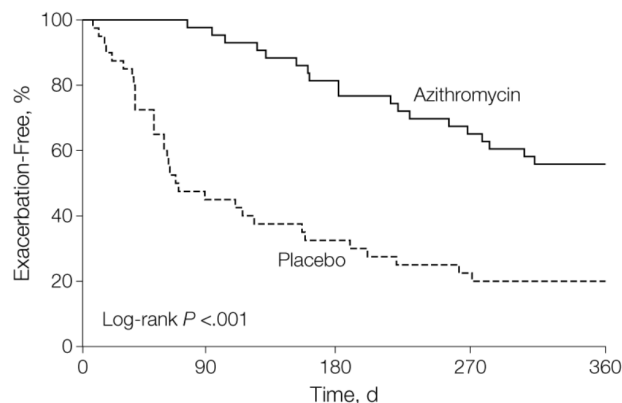
	Placebo (n=58)	Erythromycin (n=59)	Treatment effect (95% CI)
	Change from baseline to Visit 8		
<b>Post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> percent predicted</b>			
- mean (SD)	-3.8 (±6.6)	-1.3 (±4.5)	2.3 (0.3 to 4.4)*
- median (IQR)	-3.1 (0, -7.8)	-1.1 (1.6, -4.3)	
<b>24 hour sputum weight (g)</b>			
- median (IQR)	-2.25 (-8.2, 2.5)	-5.1 (-15.5, -1.2)	-4.1 (-0.9 to -7.8)**
<b>SGRQ total</b>			
- mean (SD)	-2.3 (±13.7)	-4.4 (±9.7)	-2.4 (1.8 to -6.7)
- median (IQR)	-3.2 (-8.8, 6.5)	-4.6 (-11.6, 4.1)	
<b>SGRQ symptoms</b>			
- mean (SD)	-4.9 (±22.6)	-4.8 (±22.7)	-2.2 (4.8 to -9.2)
- median (IQR)	-0.4 (-19.2, 11.0)	-7.3 (-18.4, 16.0)	
<b>Leicester cough questionnaire</b>			
- mean (SD)	0.71 (±3.1)	1.21 (±3.1)	0.74 (-0.3 to 1.7)
<b>6MWT (m)</b>			
- mean (SD)	6.4 (±66.6)	0.1 (±57.4)	2.2 (-4.8 to 9.2)
- median (IQR)	2.5 (-37, 28)	2 (-20, 24)	
<b>Percentage of macrolide resistant oropharyngeal streptococci</b>			
- median (IQR)	0 (-1.7, 2.0)	28.9 (1.5, 39.2)	25.6 (14.8 to 32.7)***

Serisier, JAMA 2013

# Résistance bactérienne: BAT

- **BAT**: essai clinique randomisé contre placebo évaluant l'efficacité de l'**azithromycine** (250 mg/j) sur le nombre d'exacerbation, et l'émergence de résistance bactérienne (DDB)
  - 83 patients randomisés
  - Colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* 15%

A Treatment period (0-365 d)

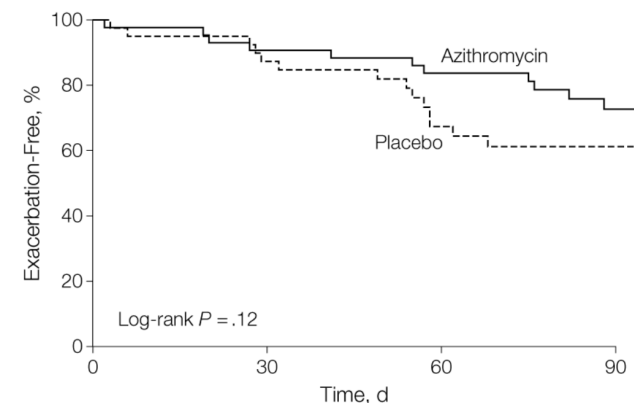


No. at risk	0	90	180	270	360
Azithromycin	43	41	33	28	
Placebo	40	18	13	8	

No. of exacerbations	0-90 d	90-180 d	180-270 d	270-360 d
Azithromycin	2	8	5	
Placebo	22	5	5	

B Run-out period



No. at risk	0	30	60	90
Azithromycin	43	39	36	22
Placebo	40	4	3	4

No. of exacerbations	0-30 d	30-60 d	60-90 d
Azithromycin	40	34	23
Placebo	5	7	2

Altenburg, JAMA 2013

# Résistance bactérienne: BAT

## Sputum microbiology

Visit 2 (baseline)	No. of pathogens cultured		No. of pathogens tested		No. macrolide resistant (% of total nr tested)				
	Azithro	Placebo	Azithro	Placebo	Azithro	%	Placebo	%	
	Haemophilus influenzae	13	9	11	8	5	45,5	3	37,5
Streptococcus pneumoniae	4	4	1	4	0		0		
Staphylococcus aureus	4	8	4	8	1	25,0	2	25,0	
Moraxella catarrhalis	4	6	3	6	0		1	16,7	
Haemophilus parainfluenza	2	3	1	3	1	100,0	2	66,7	
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>20</b>	<b>29</b>	<b>7</b>	<b>35,0</b>	<b>8</b>	<b>27,6</b>	
<b>Visit 3-7 + exacerbations</b>									
	No. of pathogens cultured		No. of pathogens tested		No. macrolide resistant (% of total nr tested)				
	Azithro	Placebo	Azithro	Placebo	Azithro	%	Placebo	%	
Haemophilus influenzae	53	59	38	48	37	97,4	17	35,4	
Streptococcus pneumoniae	1	23	1	14	1	100,0	1	7,1	
Staphylococcus aureus	14	33	9	25	6	66,7	4	16,0	
Moraxella catarrhalis	7	23	9	19	6	66,7	2	10,5	
Haemophilus parainfluenza	5	11	3	6	3	100,0	5	83,3	
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>149</b>	<b>60</b>	<b>112</b>	<b>53</b>	<b>88,3</b>	<b>29</b>	<b>25,9</b>	

**Table.** Total numbers of pathogens, numbers of pathogens tested for macrolide resistance and numbers of pathogens with proven macrolide resistance for the most frequently encountered pathogens cultured at baseline (visit 2) and during study treatment (visit 3-7 + exacerbations).

Section G. Nasopharyngeal Colonization and Macrolide Resistance

Essai clinique randomisé  
évaluant l'azithromycine vs  
placebo dans la prévention des  
exacerbations de BPCO  
(n=1142)

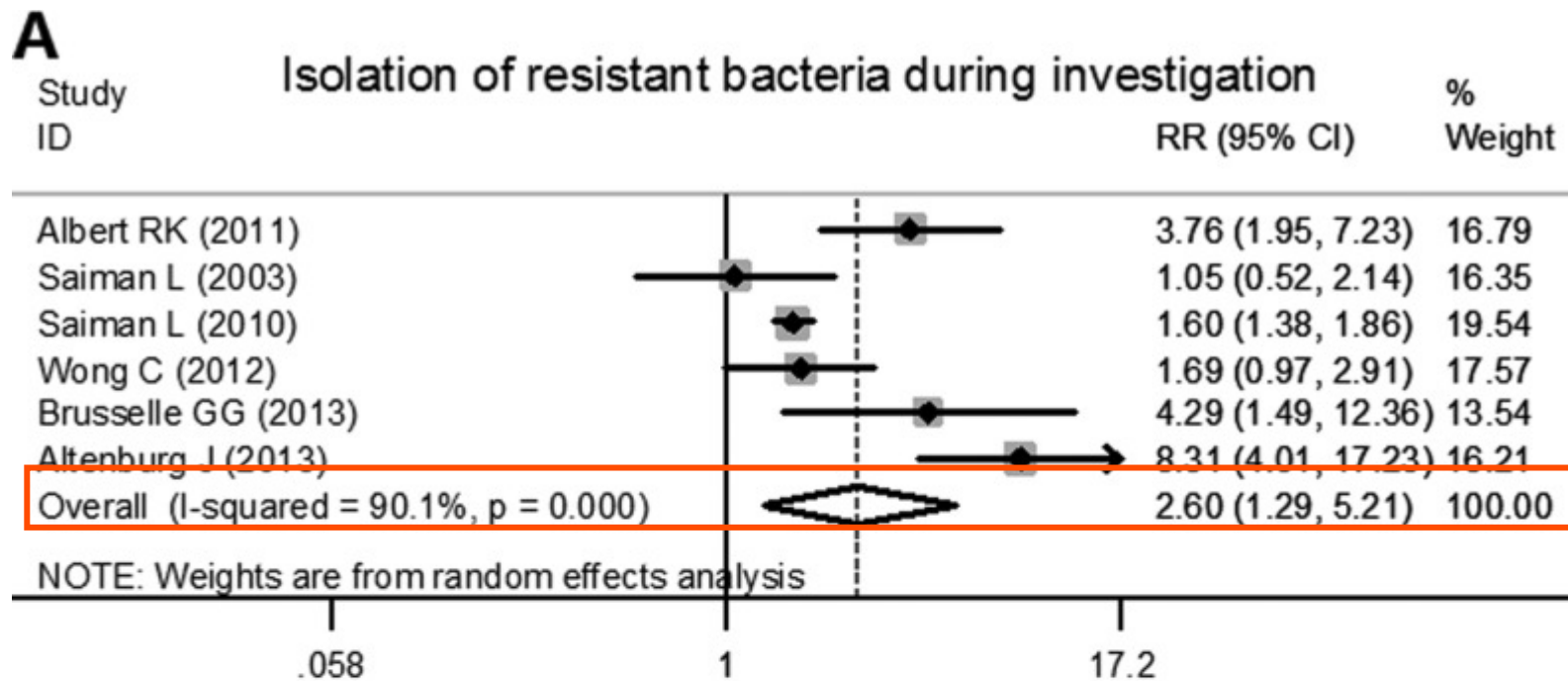
	Azithromycin		Placebo	
	Patients Colonized N (%)	Macrolide Resistant N resistant/ N tested (%)	Patients Colonized (N, %)	Macrolide Resistant N resistant/ N tested (%)
<b>On enrollment</b>				
S. aureus	60 (10.7)	16/35 (46)	71 (12.7)	23/37 (62)
S. pneumoniae	6 (1.1)	1/2 (50)	6 (1.1)	3/7 (43)
Hemophilus spp	0 (0)	3/4 (75)	0 (0)	2/3 (67)
Moraxella spp	13 (2.3)	3/3 (100)	6 (1.0)	0/2 (0)
Total	79 (14.1)	23/44 (52)	83 (14.8)	28/49 (57)
<b>During course of study</b>				
S. aureus	59 (10.6)	34/41 (83)	127 (22.7)	30/87 (34)
S. pneumoniae	6 (1.1)	2/2 (100)	15 (1.8)	2/4 (50)
Hemophilus spp.	1 (0.2)	2/3 (67)	3 (0.5)	5/7 (71)
Moraxella spp	0 (0)	0/1 (0)	27 (5.8)	7/10 (70)
Total	66 (11.9)	38/47 (81)	172 (30.8)	44/108 (41)

Albert NEJM 2011

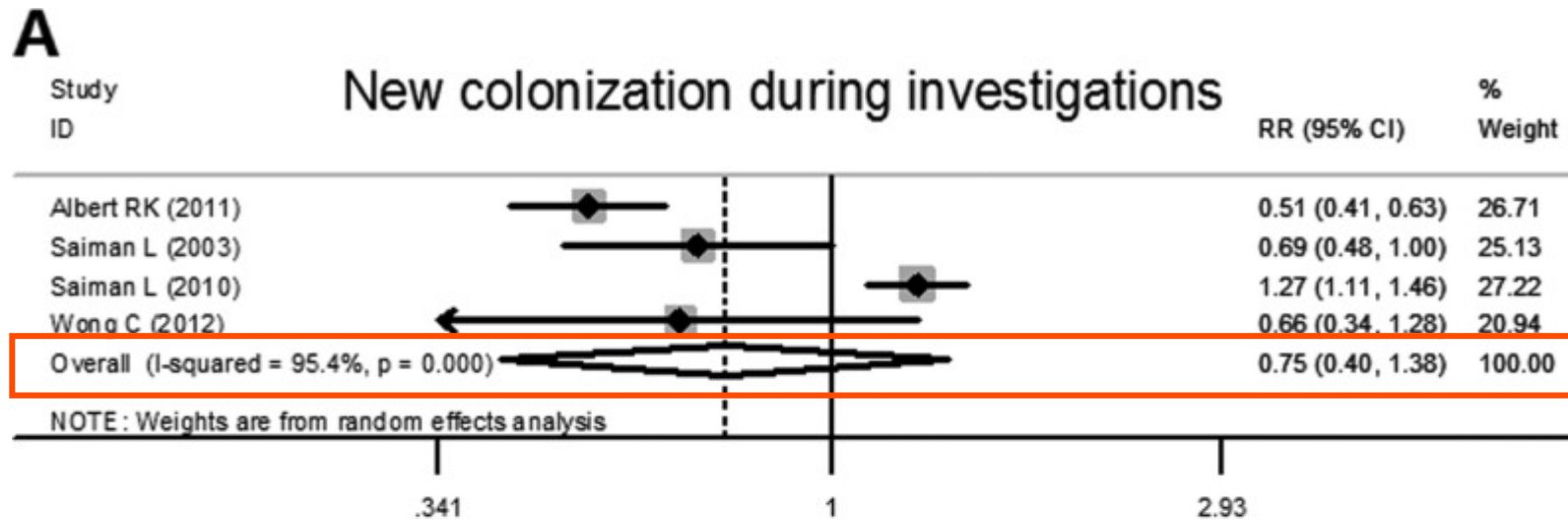


# Résistance bactérienne: méta-analyse

- Méta-analyse considérant les 6 principaux essais cliniques concernant l'azithromycine



# Résistance bactérienne: méta-analyse



# Focus Uzun 2014 (COLUMBUS): résistance

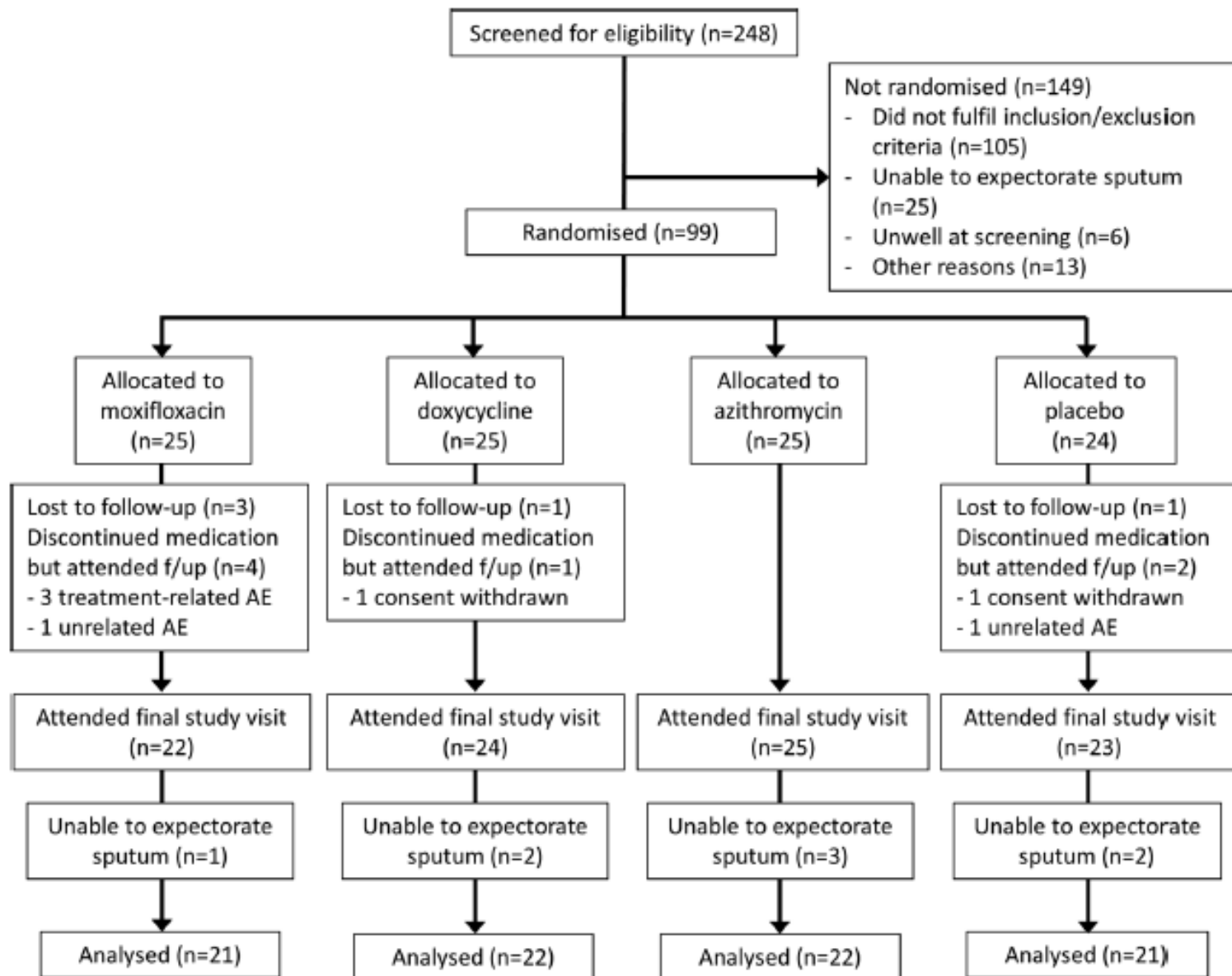
**Supplementary table 2: Overview of sputum samples per treatment group at baseline and during follow-up**

	Azithromycin group, n=47	Placebo group, n=45
<b>Baseline</b>		
Number of sputum samples	22	20
Number of patients with sputum samples	22	20
Number of patients with pathogens in sputum	7	6
Number of patients with macrolide resistant bacteria	5	4
<b>Follow-up</b>		
Number of sputum samples	51	57
Number of patients with sputum samples	25	27
Number of patients with newly acquired pathogens	4	12
Number of patients with newly acquired macrolide resistant bacteria	3	11

# Effects of different antibiotic classes on airway bacteria in stable COPD using culture and molecular techniques: a randomised controlled trial

Brill Thorax 2015

- Essai monocentrique simple aveugle contrôlé
  - Moxifloxacin 400mg 5j/4sem
  - Doxycycline 100mg /j
  - Azithromycine 250mg x 3/sem
- Critère de jugement principal: ECBC
- Critères de jugement secondaire: charge bactérienne 16S, résistance aux antibiotiques testés



**Table 1** Patient characteristics at baseline (mean (SD) unless stated)

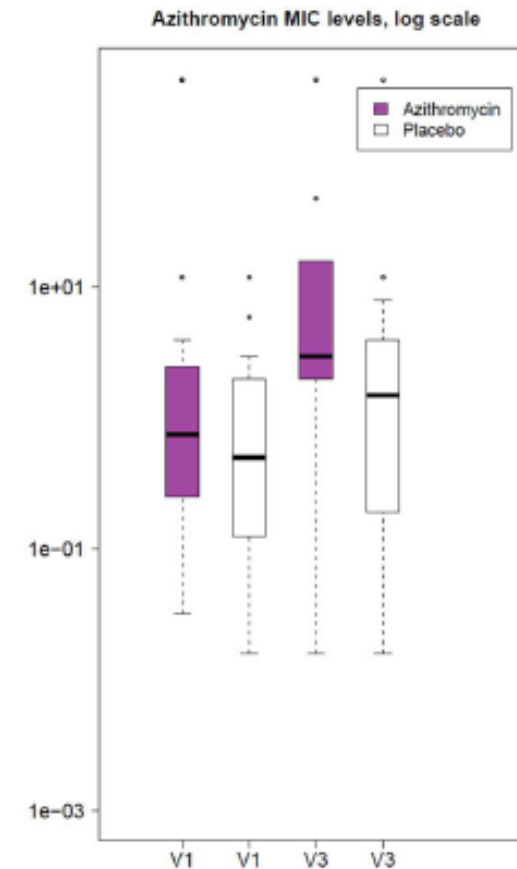
Treatment group	Moxifloxacin	Doxycycline	Azithromycin	Placebo
Total (n)	25	25	25	24
Gender (n, % male)	17 (68)	18 (72)	16 (64)	18 (75)
Age (years)	70.9 (8.2)	70.4 (7.0)	67.9 (8.6)	68.7 (9.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 (5.2)	28.4 (6.4)	26.6 (6.9)	26.9 (4.9)
Current smoker, n (%)	16 (64)	10 (40)	7 (28)	8 (33)
Pack-years	53 (27)	52 (50)	51 (25)	56 (50)
Number of exacerbations in previous year*	2.5 (2.1)	2.1 (1.7)	2.8 (4.0)	1.5 (1.4)
Inhaled corticosteroid use, n (%)	21 (84)	19 (76)	18 (72)	13 (57)
Bacterial load, log <sub>10</sub> cfu/mL†	8.3 (0.8)	8.1 (0.7)	8.1 (0.8)	7.8 (0.7)
Bacterial load, log <sub>10</sub> 16S copies/g sputum	9.4 (0.8)	9.3 (0.73)	9.0 (0.6)	9.1 (0.8)
FEV <sub>1</sub> (L)	1.4 (0.5)	1.5 (0.5)	1.2 (0.5)	1.5 (0.6)
FEV <sub>1</sub> :FVC	0.51 (0.10)	0.51 (0.13)	0.45 (0.12)	0.51 (0.12)
FEV <sub>1</sub> , % predicted	52 (13)	53 (14)	44 (17)	53 (13)
FVC (L)	2.8 (1.1)	3.0 (1.1)	2.7 (0.7)	3.0 (1.0)
SGRQ: total score	51 (14)	47 (16)	48 (18)	46 (19)
SGRQ: symptom score	64 (16)	62 (24)	59 (18)	55 (19)
SGRQ: activity score	67 (21)	62 (19)	66 (25)	61 (24)
SGRQ: impact score	37 (12)	35 (16)	35 (18)	34 (20)
IL-1β, log <sub>10</sub> pg/mL	2.3 (0.6)	1.9 (0.7)	2.2 (0.8)	2.1 (0.7)
IL-6, log <sub>10</sub> pg/mL	1.9 (0.7)	1.5 (0.8)	1.8 (0.8)	1.6 (0.6)
IL-8, log <sub>10</sub> pg/mL	4.3 (0.7)	3.9 (0.9)	4.1 (0.7)	3.8 (0.8)

\*Self-reported exacerbation frequency.

- Pas de différence sur la charge bactérienne (culture/16S)
- Différence significative en termes de CMI pour les 3 AB testés

*Antibiotic resistance testing*

	Factor change in MIC
Moxifloxacin	4.82 (1.44 to 16.19), p=0.01
Doxycycline	3.74 (1.46 to 9.58), p=0.01
Azithromycin	6.23 (1.66 to 23.35), p=0.01
OR for resistant isolates	
Moxifloxacin	2.03 (0.36 to 11.54, p=0.42)
Doxycycline	5.77 (1.40 to 23.74, p=0.02)
Azithromycin	2.42 (0.61 to 9.62, p=0.21)



# Synthèse

- Efficacité probable mais nécessité d'identifier le(s) profil(s) de patients bénéficiant de ce traitement (hétérogénéité des patients inclus)
- Quelle molécule ? L'azithromycine ?
- A quelle posologie ?
- Quels sont les effets secondaires à long terme avec la molécule et la posologie optimales ?
- Evaluation de l'impact sur l'émergence de résistance aux macrolides à l'échelle individuelle mais surtout collective nécessaire

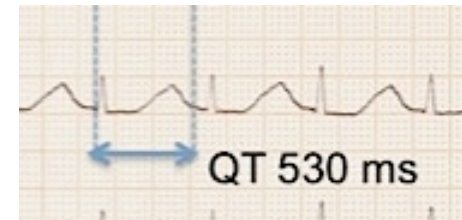


# Recommandations avant la prescription

- Vérifier
  - L'absence de colonisation à mycobactérie non tuberculeuse
  - L'absence d'interactions médicamenteuses ou de médicaments allongeant le QT
  - L'absence d'allongement du QT à l'ECG (QTc < 450 ms)

Rappel: QT normal = 400 ms, QT long > 450/470 ms

$$QTc = QT/\sqrt{60/f}$$



- L'absence de troubles du rythme sévères
- La normalité de la fonction hépatique et des transaminases (<3N)
- L'absence d'allergie aux macrolides

# Recommandations de suivi...: à 3 mois

- Réévaluation de l'efficacité
  - Nombre d'exacerbation
  - Toux, volume et purulence de l'expectoration
  - Qualité de vie
  - VEMS
- Réévaluation de la tolérance
  - Cardiaque: ECG, vérifier les médicaments
  - Digestives
  - Hépatiques
  - Auditives

# Recommandations de suivi...à 3 mois

- Réévaluation de l'efficacité
  - Nombre d'exacerbation
  - Toux, volume et purulence de l'expectoration
  - Qualité de vie
  - VEMS

- Réévaluation de la tolérance
  - Cardiaque
  - Traitements

Rappel: Hors AMM ...

atives

Merci de votre attention



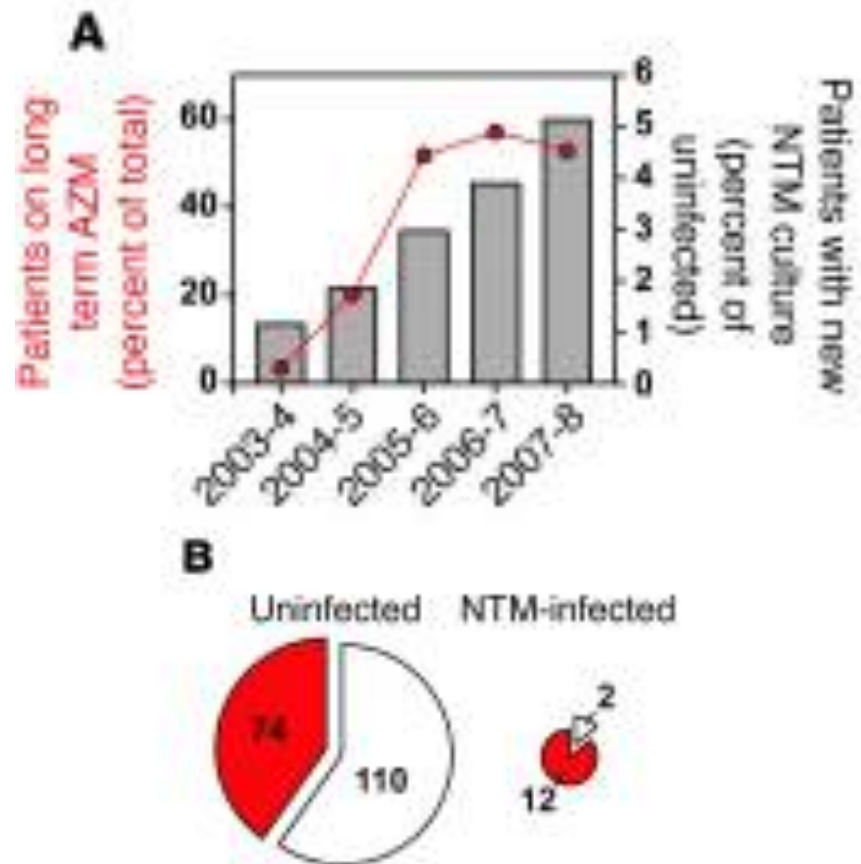
Auteur	N (T/C)	Age moyen	VEMS (%th)	Intervention	Durée (m)	Critère de jugement	Résultats efficacité	Résultats tolérance
Suzuki 2001	55/54	69.1/7 1.7	ND	Erythro 200-400mg/j	12	Exacerbations « Rhume »	14/64 (p<0.0001)	ND
Banerjee 2005	31/36	65.1/6 8.1	42.5/43.9	Clarithro 500mg/j	3	Expextoration induite: PNN, IL-6, LTB 4, TNF	Pas de différence	ND
Seemungal 2008	53/56	66.5/6 7.8	49.3/50.6	Erythro 250mg x2/j	12	Exacerbation	Exacerbation: -50% (T) Durée -4j EFR et ECBC pas de diff	Pas de différence pour troubles digestifs ECG ?
He 2010	18/18	68.8/6 9.3	44.3/42.1	Erythro 125mg x 3/j	6	Exacerbation Expectoration	Délai avant 1ere exacerbation 86j vs 155j (C) ECBC idem mais pas d'AB SGRQ idem à 6m	Groupe érythro: 1 arrêt pour douleur abdo 1 arrêt pour ICG
Albert 2011	558/55 9	65/66	39/40	Azithro 250mg/j	12	Délai avant 1 <sup>ère</sup> exacerbation	Exacerbation: -27% Délai avant 1ere exacerbation 266j (T) vs 174 (C)	Mortalité CV idem Perte audition Résistances des germes oropharyngés aux macrolides x 2 (T)
Berkhof 2013	42/42	67/68	49.8/47.4	Azithro 250mg x 3/sem	3	Questionnaire LCQ	Amélioration LCQ Mais DDB (40%) Amélioration SGRQ Exacerbations 23.8% (T) vs 40.5% (C)	ASAT/ALAT idem Troubles dig, CV idem Diminution du nbr d'ECBC + sous T
Uzun 2014	47/45	64.7/6 4.9	44.2/45.0	Azithro 500mg 3j/sem	12	Exacerbations	Exacerbations: 84 (T) vs 129 (C) (p< 0.001) Délai médian avant 1 <sup>ère</sup> exacerbation: 59j (C) vs 130j (T)	Diarrhée (T) p=0.015

## Et pour les mycobactéries non tuberculeuses ?

### Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection

Maurizio Renna,<sup>1</sup> Catherine Schaffner,<sup>2</sup> Karen Brown,<sup>2,3</sup> Shaobin Shang,<sup>4</sup>

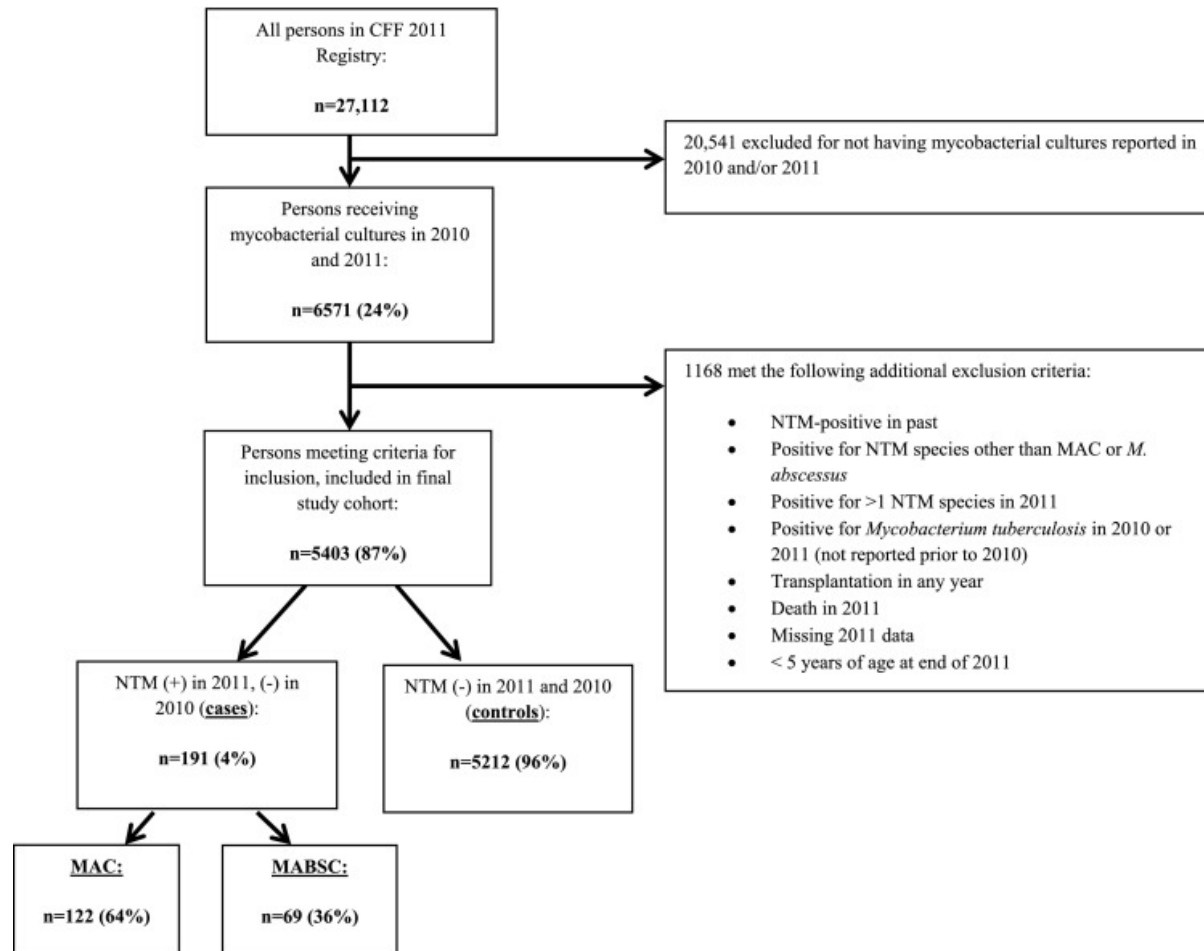
- Patients suivis pour mucoviscidose
- 74/110 infectés par MNT
- Données 2007-2008: 12/14 infectés MNT pré-exposés à l'azithromycine
- Chez la souris, l'azithromycine bloquerait l'autophagie et la dégradation par le phagosome des MNT



# Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and Associated Chronic Macrolide Use among Persons with Cystic Fibrosis

Alison M. Binder<sup>1</sup>, Jennifer Adjemian<sup>1</sup>, Kenneth N. Olivier<sup>2</sup>, and D. Rebecca Prevots<sup>1</sup>

- Etude cas-témoins nichée cohorte Cystic Fibrosis Patient Registry



# Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and Associated Chronic Macrolide Use among Persons with Cystic Fibrosis

Alison M. Binder<sup>1</sup>, Jennifer Adjemian<sup>1</sup>, Kenneth N. Olivier<sup>2</sup>, and D. Rebecca Prevots<sup>1</sup>

Exposition AZI (durée ?)	Cas (n=191)	Témoins (n=5403)
+	105	3443
-	86	1960

TABLE 2. NUMBERS AND PERCENTAGES OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS WITH AND WITHOUT INCIDENT NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA INFECTION IN 2011 ON AZITHROMYCIN IN 2010, AND THE ASSOCIATED ODDS RATIOS BY AGE GROUP AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA SPECIES

Patient Population	Azithromycin Use in 2010, n (%)		OR	95% CI
	Cases	Control Subjects		
All patients (n = 5,403; n <sub>c</sub> = 191)	105 (55)	3,443 (66)	0.6	0.5-0.8*
MAC (n = 122)	70 (57)	—	0.7	0.5-0.99†
MABSC (n = 69)	35 (51)	—	0.5	0.3-0.9†
Adults (n = 3,681; n <sub>c</sub> = 115)	74 (64)	2,586 (73)	0.7	0.5-1.0
MAC (n = 79)	49 (62)	—	0.6	0.4-0.98†
MABSC (n = 36)	25 (69)	—	0.9	0.4-1.8
Adolescents (n = 888; n <sub>c</sub> = 47)	20 (43)	499 (59)	0.5	0.3-0.9†
MAC (n = 30)	15 (50)	—	0.7	0.3-1.4
MABSC (n = 17)	5 (29)	—	0.3	0.1-0.8†
Pediatrics (n = 834; n <sub>c</sub> = 29)	11 (38)	358 (44)	0.8	0.4-1.6
MAC (n = 13)	6 (46)	—	1.1	0.4-3.2
MABSC (n = 16)	5 (31)	—	0.6	0.2-1.6



# Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and Associated Chronic Macrolide Use among Persons with Cystic Fibrosis

Alison M. Binder<sup>1</sup>, Jennifer Adjemian<sup>1</sup>, Kenneth N. Olivier<sup>2</sup>, and D. Rebecca Prevots<sup>1</sup>

Exposition AZI (durée ?)	Cas (n=191)
+	105
-	86

TABLE 2. NUMBERS AND PERCENTAGES OF PATIENTS WITH INCIDENT NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA INFECTION IN 2011 AND 2012 AND NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA INFECTION IN CONTROL SUBJECTS WITHOUT INCIDENT NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA INFECTION IN 2011 AND 2012. ODDS RATIOS BY AGE GROUP

Patient Population	Control Subjects	OR	95% CI
All patients (n = 191)	3,443 (66)	0.6	0.5-0.8*
MAC (n = 105)	—	0.7	0.5-0.99†
MABSC (n = 86)	—	0.5	0.3-0.9†
Adults (n = 174)	2,586 (73)	0.7	0.5-1.0
MAC (n = 105)	—	0.6	0.4-0.98†
MABSC (n = 69)	—	0.9	0.4-1.8
Adolescents (n = 17)	499 (59)	0.5	0.3-0.9†
MAC (n = 3)	—	0.7	0.3-1.4
MABSC (n = 14)	—	0.3	0.1-0.8†
Pediatrics (n = 83)	358 (44)	0.8	0.4-1.6
MAC (n = 13)	—	1.1	0.4-3.2
MABSC (n = 16)	—	0.6	0.2-1.6

Mais quid des autres mycobactéries ?  
Sensibilité à l'azithro *in vitro* des MNT retrouvées ?