



Azithromycine : quoi de neuf ?



Anthony Solomon et Matthew Burton

Adresser toute correspondance à : Anthony Solomon, International Centre for Eye Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, Royaume-Uni.

Les antibiotiques dans la lutte contre le trachome

Le trachome est dû à une infection oculaire à répétition due à la bactérie *Chlamydia trachomatis*. Il est donc logique que les antibiotiques anti-chlamydiens soient devenus un élément-clé de la stratégie CHANCE. La tétracycline est un agent anti-chlamydien efficace. Cependant, en raison de son effet sur les dents en formation, l'administration de tétracycline par voie orale est à éviter chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent. Appliquée sous forme de pommade ophtalmique, la tétracycline présente moins de risque que lorsqu'elle est administrée par voie orale, mais son application est difficile et désagréable : on estime que l'observance d'un traitement d'une durée de 6 semaines sera mauvaise en l'absence de surveillance. Fort heureusement, au cours des années quatre-vingt dix, il a été montré qu'une prise orale unique de l'antibiotique azithromycine traitait avec succès les infections oculaires à *C. trachomatis*¹ et que le traitement « de masse » était pratiquement possible, bien accepté par la communauté et efficace², et n'entraînait que peu d'effets secondaires³. Un essai thérapeutique comparatif a suggéré que, pour obtenir une guérison clinique du trachome actif, l'administration sous surveillance directe d'une dose unique d'azithromycine est plus efficace que six semaines de traitement non surveillé par la pommade à la tétracycline⁴. Le principal inconvénient de l'utilisation d'azithromycine dans la lutte contre le trachome est son prix

élevé lorsqu'on ne peut bénéficier de dons.

En 1999, date à laquelle *Community Eye Health Journal* a publié un numéro spécial consacré au trachome, le fabricant de l'azithromycine (Pfizer Inc.) établissait un programme de dons dans cinq pays d'endémie trachomateuse⁵. Ce programme a été aujourd'hui élargi à d'autres pays. D'autres développements survenus au cours des cinq dernières années, ont influencé la façon dont les programmes bénéficiaires utilisent les dons d'azithromycine pour lutter contre le trachome.

À qui donner de l'azithromycine ?

Le trachome représente un problème communautaire : il doit donc être géré à l'échelle communautaire. Le traitement des individus qui se présentent aux services de santé aura peu d'impact sur la transmission. C'est pour cette raison que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommandait auparavant d'estimer à l'échelle communautaire la prévalence du trachome inflammatoire folliculaire (TF) et du trachome inflammatoire intense (TI), signes d'une maladie active, afin de décider si la distribution d'antibiotiques à base communautaire était ou non justifiée⁶. Si (a) la prévalence de TF chez les enfants était supérieure ou égale à 20 % ou si (b) la prévalence de TI chez les enfants était supérieure ou égale à 5 %, l'OMS recommandait alors la distribution de masse d'antibiotiques (traitement de tous les membres de toutes les familles dans la communauté). Lorsque la prévalence de TF chez les enfants était supérieure ou égale à 5 %, mais inférieure à 20 %, une distribution



Anthony Solomon

Comprimés d'azithromycine dans la main d'un enfant. TANZANIE

ciblée était recommandée (traitement de tous les membres de chaque famille dont un ou plusieurs membre(s) présente(n)t un TF ou TI)⁶. Trois importantes modifications ont récemment été apportées à ces directives :

1. Reconnaisant que, pour permettre l'élimination mondiale du trachome, les antibiotiques devront être distribués à une population nombreuse, l'OMS suggère de mener l'évaluation initiale de la prévalence de la maladie (afin de déterminer si une distribution d'antibiotiques est nécessaire) à l'échelle du district, plutôt qu'à l'échelle de la communauté, dans la mesure où le traitement de districts entiers devrait permettre de minimiser les risques de réinfection par contact entre les membres de communautés ayant été traitées et ceux de communautés n'ayant pas été traitées.
2. Le TF étant un signe de trachome plus fiable que le TI, il faut se baser uniquement sur la prévalence de TF pour décider si une distribution d'antibiotiques est nécessaire ou non.
3. Le traitement de masse par antibiotiques est à présent recommandé lorsque la prévalence de TF chez les enfants est supérieure ou égale à 10 %, et non plus 20 % comme auparavant. Par conséquent, le traitement ciblé n'est envisagé que lorsque la prévalence de TF chez les enfants est inférieure à 10 %. Ceci convient bien aux programmes, car le dépistage de cas de trachome actif au sein des communautés nécessite une main d'œuvre importante. Dans les zones hypoendémiques, le traitement familial (identification et traitement des familles dont un ou plusieurs membres sont atteints de TF ou TI) permet de maximiser efficacement la proportion de personnes infectées par *C. trachomatis* recevant des antibiotiques⁷.

Tableau 1. Recommandations actuelles de l'OMS concernant le traitement antibiotique du trachome.

1 Déterminez la prévalence du TF au niveau du district chez les enfants âgés de 1 à 9 ans.

- Si elle est supérieure ou égale à 10 %, mettez en œuvre un traitement de masse par antibiotiques dans l'ensemble du district.
- Si elle est inférieure à 10 %, menez une évaluation à l'échelle communautaire, dans les zones où la présence de la maladie est établie.

2 Si vous entreprenez une évaluation à l'échelle communautaire :

- Dans les communautés où la prévalence du TF chez les enfants de 1 à 9 ans est supérieure ou égale à 10 %, mettez en œuvre un traitement de masse par antibiotiques.
- Dans les communautés où la prévalence du TF chez les enfants de 1 à 9 ans est supérieure ou égale à 5 %, mais inférieure à 10 %, envisagez un traitement ciblé.
- Dans les communautés où la prévalence du TF chez les enfants de 1 à 9 ans est inférieure à 5 %, la distribution d'antibiotiques est déconseillée.

Femmes enceintes et nourrissons

Auparavant, dans la lutte contre le trachome, il était contre-indiqué de donner de l'azithromycine aux femmes enceintes, car il n'existait aucune preuve de l'innocuité de ce médicament pour ce groupe⁶. Un essai clinique aléatoire – étudiant les effets sur l'issue de la grossesse du traitement présomptif de femmes enceintes pour des maladies sexuellement transmissibles – a récemment fourni des données utiles à ce sujet. L'étude comparait les nourrissons nés de mères ayant subi durant la grossesse trois ou quatre traitements différents pour maladies sexuellement transmissibles (y compris 1 g d'azithromycine) avec les nourrissons nés de mères n'ayant reçu aucun de ces médicaments. Une mort du nourrisson, un faible poids à la naissance, une naissance avant terme ou encore une ophtalmie du nouveau-né étaient des éventualités retrouvées beaucoup plus rarement au sein du groupe ayant subi un traitement⁸. Les programmes nationaux se doivent de prendre en considération ces résultats, qui semblent conforter l'utilisation d'azithromycine durant la grossesse.

Des études récentes ont montré que les enfants jouent le rôle important de « réservoirs » à infection, en particulier dans les endroits où la prévalence du trachome est la plus faible^{7, 9}. Dans les communautés satisfaisant aux conditions requises, les équipes de distribution d'antibiotiques doivent proposer l'azithromycine à toute personne âgée de plus de six mois et veiller tout particulièrement à obtenir une couverture thérapeutique élevée parmi les enfants de moins de dix ans. Une pommade ophtalmique à la tétracycline doit être donnée aux enfants de moins de six mois et aux personnes âgées qui refusent ou ne peuvent pas prendre l'azithromycine. Il faut se donner pour objectif minimal de traiter 80 % de la population et faire en sorte que la couverture totale soit la plus élevée possible¹⁰.

Qui doit distribuer l'azithromycine ?

Dans la plupart des zones d'endémie trachomateuse, il n'existe pas suffisamment de personnel médical et infirmier qualifié. Une étude pilote réalisée au Ghana a montré que l'on pouvait former dans les communautés des bénévoles capables de gérer et distribuer en toute sécurité¹¹ les antibiotiques, aussi bien à des enfants qu'à des adultes. Ce petit groupe de bénévoles est aujourd'hui intégré dans les circuits de distribution des antibiotiques dans toutes les zones d'intervention du programme national de lutte contre le trachome au Ghana.

Comment déterminer la posologie de l'azithromycine ?

Pour lutter contre le trachome, la posologie recommandée pour l'azithromycine est de 20 mg par kilogramme de poids corporel, la dose maximale étant de 1 g. Toutefois, les pèse-personnes coûtent cher, sont encombrants et difficiles à transporter, et

ne sont pas toujours fiables sur le terrain. La posologie de l'azithromycine en fonction de la taille^{11, 12, 13} est à présent reconnue comme une solution économique, sûre, efficace et pratique. Dans la mesure où le rapport entre le poids et la taille varie d'une population à l'autre, les directeurs de programmes ne doivent pas utiliser une échelle générique de posologie en fonction de la taille, mais s'assurer au contraire que l'échelle utilisée convient à la population bénéficiaire spécifique.

À quelle fréquence et pendant combien de temps doit-on distribuer l'azithromycine ?

Il n'existe pas à présent de données fiables sur l'effet relatif de différentes fréquences de distribution d'antibiotiques. Les simulations par ordinateur de l'effet des antibiotiques semblent indiquer qu'il faille entreprendre un traitement annuel dans les zones d'endémie modérée et un traitement tous les six mois dans les zones hyperendémiques (où la prévalence de TF chez les enfants est supérieure à 50 %)^{10, 14}. Des essais sont actuellement en cours pour tester cette

hypothèse. En attendant, les antibiotiques doivent être distribués tous les 12 mois. Les nouvelles directives de l'OMS suggèrent, une fois la décision prise de traiter par antibiotiques un district ou une communauté, de mettre en œuvre une distribution annuelle pendant trois années consécutives avant de décider s'il faut ou non continuer.

Quel impact aura la distribution d'azithromycine sur le trachome ?

Dans un village d'étude au nord de la Tanzanie, 94 % des habitants ont reçu une dose unique d'azithromycine et 4 % ont reçu une pommade ophtalmique à la tétracycline. La prévalence d'infection oculaire à *C. trachomatis* était au départ de 9,5 %. Deux mois plus tard, la prévalence était tombée à 2,1 % ; deux ans plus tard, elle était de 0,1 % (seulement un habitant infecté)¹⁵. Si ces résultats étaient reproduits à l'échelle nationale, en assurant une couverture élevée de traitement par l'azithromycine dans des districts endémiques entiers, la marche vers l'élimination mondiale du trachome serait plus rapide.

Suite à la page 18 ►



John Buchan

Détermination de la posologie de l'azithromycine en fonction de la taille. ÉTHIOPIE



Une mère traitant son enfant avec une pommade ophtalmique à la tétracycline 1 %. KENYA

La distribution de masse d'azithromycine favorisera-t-elle une résistance aux antibiotiques ?

Certains redoutent que la distribution de masse d'une dose unique d'azithromycine favorise le développement de souches résistantes de *C. trachomatis* ou autre agent pathogène. Il n'existe pas actuellement de données publiées montrant les effets de l'azithromycine sur la résistance aux antibiotiques d'isolats de *C. trachomatis* prélevés dans l'œil. On a identifié, après la distribution d'azithromycine, la sélection de souches conjonctivales de *S. pneumoniae* résistantes aux antibiotiques, mais la portée clinique de cette observation n'est pas claire¹⁶. Trois études publiées ont examiné l'impact de l'azithromycine prescrite en cas de trachome sur *S. pneumoniae* dans le naso-pharynx. La première étude, menée en Australie, montre que la prévalence de la résistance à l'azithromycine chez *S. pneumoniae* augmente entre le moment où l'on donne le traitement et deux semaines plus tard ; la prévalence de la résistance diminue entre deux semaines après le traitement et deux mois après le traitement, puis diminue encore durant l'intervalle entre deux mois et six mois après le traitement¹⁷. Le suivi est cependant incomplet, il n'y a pas de groupe témoin et l'utilisation d'antibiotiques en général est vraisemblablement beaucoup plus fréquente dans le contexte australien que dans la plupart des autres zones d'endémie du trachome. La deuxième étude, menée au Népal, a trouvé des souches résistantes de *S. pneumoniae* chez seulement un

très petit nombre d'enfants qui avaient tous reçu de l'azithromycine à deux reprises. Cela suggère que la sélection de pneumocoques nasopharyngiens résistants nécessite plusieurs distributions d'azithromycine¹⁸. La troisième et la plus importante étude publiée à ce jour a été menée en Tanzanie. Plus de 1 200 enfants ont fait l'objet d'un prélèvement avant traitement, deux mois après traitement et six mois après traitement. Un seul isolat résistant aux macrolides (famille antibiotique à laquelle appartient l'azithromycine) a été identifié et ce, six mois après la distribution¹⁹. Si la résistance aux macrolides est rare, la distribution de masse d'azithromycine n'aura peut-être que peu d'impact sur la sensibilité de *S. pneumoniae* aux antibiotiques.

Que faire si l'on ne dispose pas d'azithromycine ?

Si le programme de votre district ne dispose pas d'azithromycine, l'Organisation mondiale de la Santé recommande de distribuer dans la communauté une pommade ophtalmique à la tétracycline, en se basant sur les directives détaillées ci-dessus. Toutefois, la facilité d'utilisation de l'azithromycine et la probabilité d'une meilleure observance du traitement font que celle-ci est l'antibiotique de choix pour la lutte contre le trachome. Il est recommandé aux pays d'endémie de contacter l'Initiative internationale contre le trachome (ITI), afin de s'enquérir si leur programme national de lutte pourrait bénéficier de dons d'azithromycine.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier vivement les docteurs Jacob Kumaresan et Silvio Mariotti pour leurs commentaires sur ce manuscrit.

Glossaire

- **Zone hyperendémique** – zone où la prévalence d'une maladie ou d'un état particulier est élevée.
- **Zone hypoendémique** – zone où la prévalence d'une maladie ou d'un état particulier est faible (mais non nulle).
- **Distribution de masse (d'antibiotiques)** – Traitement de tous les membres de chaque famille appartenant à la communauté ou au district hyperendémique.
- **Comparaison opérationnelle** – comparaison entre différents traitements faite dans des conditions opérationnelles, soit, par exemple, dans le contexte d'un programme de lutte contre une maladie. Dans le cas d'une comparaison entre l'efficacité de l'azithromycine et celle de la tétracycline, l'azithromycine serait administrée sous surveillance directe et la tétracycline serait appliquée sous forme de pommade par le patient ou un parent à son domicile, sans surveillance.
- **Prévalence** – nombre de cas d'une maladie ou d'un état dans une population définie à un moment donné.
- **Distribution ciblée** – traitement de sous-groupes seulement dans la communauté, par opposition à la « distribution de masse ». Dans le cas du trachome, une distribution ciblée fait souvent référence à l'identification et au traitement des familles dont un ou plusieurs membres présente(nt) un TF ou TI, mais d'autres stratégies de distribution ciblée ont également été utilisées.

Références

1. R. L. Bailey, P. Arullendran, H. C. Whittle *et al.*, « Randomised controlled trial of single-dose azithromycin in treatment of trachoma », *Lancet*, 1993, **342**, 453-6.
2. J. Schachter, S. K. West, D. Mabey *et al.*, « Azithromycin in control of trachoma », *Lancet*, 1999, **354**, 630-5.
3. C. J. Whitty, K. W. Glasgow, S. T. Sadiq *et al.*, « Impact of community-based mass treatment for trachoma with oral azithromycin on general morbidity in Gambian children », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, **18**, 955-8.
4. R. J. Bowman, A. Sillah, C. Van Dehn, *et al.*, « Operational comparison of single-dose azithromycin and topical tetracycline for trachoma », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, **41**, 4074-9.
5. S. K. West, « Azithromycin for control of trachoma », *Comm. Eye Health Journal*, 1999, **12**, 55-6.
6. *Primary health care level management of trachoma* (WHO/PBL/93.33). Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1993.
7. M. J. Burton, M. J. Holland, N. Faal, *et al.*, « Which members of a community need antibiotics to control trachoma? Conjunctival Chlamydia trachomatis infection load in Gambian villages », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, **44**, 4215-22.
8. R. H. Gray, F. Wabwire-Mangen, G. Kigozi, *et al.*, « Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, **185**, 1209-17.
9. A. W. Solomon, M. J. Holland, M. J. Burton, *et al.*, « Strategies for control of trachoma : observational study with quantitative PCR », *Lancet*, 2003, **362**, 198-204.
10. M. Melese, J. D. Chidambaram, W. Alemayehu, *et al.*, « Feasibility of eliminating ocular Chlamydia trachomatis with repeat mass antibiotic treatments », *JAMA*, 2004, **292**, 721-5.
11. A. W. Solomon, J. Akudibillah, P. Abugri, *et al.*, « Pilot study of the use of community volunteers to distribute azithromycin for trachoma control in Ghana », *Bull. World Health Organ.*, 2001, **79**, 8-14.
12. E. V. Basilion, P. M. Kilima, V. M. Turner, *et al.*, « Height as a proxy for weight in determining azithromycin treatment for paediatric trachoma », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2002, **96**, 691-4.
13. B. Munoz, A. W. Solomon, J. Zingesser, *et al.*, « Antibiotic dosage in trachoma control programs : height as a surrogate for weight in children », *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, **44**, 1464-1469.
14. T. Lietman, T. Porco, C. Dawson, *et al.*, « Global elimination of trachoma : how frequently should we administer mass chemotherapy ? », *Nat. Med.*, 1999, **5**, 572-6.
15. A. W. Solomon, M. J. Holland, N. D. Alexander, *et al.*, « Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma », *N. Engl. J. Med.*, 2004, **351**, 1962-71.
16. K. C. Chern, S. K. Shrestha, V. Cevallos, *et al.*, « Alterations in the conjunctival bacterial flora following a single dose of azithromycin in a trachoma endemic area », *Br. J. Ophthalmol.*, 1999, **83**, 1332-5.
17. A. J. Leach, T. M. Shelby-James, M. Mayo, *et al.*, « A prospective study of the impact of community-based azithromycin treatment of trachoma on carriage and resistance of *Streptococcus pneumoniae* », *Clin. Infect. Dis.*, 1997, **24**, 356-62.
18. A. M. Fry, H. C. Jha, T. M. Lietman, *et al.*, « Adverse and beneficial secondary effects of mass treatment with azithromycin to eliminate blindness due to trachoma in Nepal », *Clin. Infect. Dis.*, 2002, **35**, 395-402.
19. S. L. Batt, B. M. Charalambous, A. W. Solomon, *et al.*, « Impact of azithromycin administration for trachoma control on the carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **47**, 2765-9.