

Quels sont les régimes posologiques de l'azithromycine (Zithromax^{MD}) chez l'enfant ?*

par Geneviève Duperron

L'AZITHROMYCINE (Zithromax^{MD}) est un antibiotique de la classe des azalides, destiné au traitement de l'otite moyenne aiguë (OMA), de la pharyngite et de la pneumonie extra-hospitalière, chez l'adulte et chez l'enfant^{1,2}. Elle sert aussi à prévenir les infections à *Mycobacterium avium-intracellulare*, à traiter les surinfections des broncho-pneumopathies obstructives chroniques et, enfin, certains types d'infections génito-urinaires et cutanées chez l'adulte^{1,2}. On l'emploie maintenant plus fréquemment à de nouveaux régimes posologiques dans le traitement de l'OMA en pédiatrie. En effet, trois d'entre eux sont désormais approuvés au Canada, soit 30 mg/kg en une seule dose, 10 mg/kg une fois par jour durant trois jours ou la posologie habituelle de 10 mg/kg le premier jour, puis de 5 mg/kg, une fois par jour, les quatre jours suivants. Aucun de ces trois régimes ne doit fournir plus de 1 500 mg d'azithromycine au total^{1,3}. Bien que des études aient été menées en vue d'évaluer ces schémas d'administration dans le cas d'autres pathologies, seul le régime de cinq jours demeure approuvé au Canada pour le traitement de la bronchite ou de la pneumonie extra-hospitalière¹. Quant au traitement de la pharyngite, des doses plus élevées semblent nécessaires pour une éradication complète de *Streptococcus pyogenes*, d'où la posologie de 12 mg/kg, une fois par jour, durant cinq jours¹.

Pour comprendre les raisons pour lesquelles on peut administrer l'azithromycine une fois par jour pendant un court laps de temps, il faut d'abord connaître sa pharmacocinétique. En effet, le médicament pénètre rapidement dans les tissus infectés, de sorte que la concentration mesurée au niveau des amygdales, de l'oreille moyenne ou du tractus respiratoire peut se révéler jusqu'à 50 à 100 fois su-

périeure à la concentration plasmatique maximale¹⁻⁵. Ainsi, les concentrations tissulaires de l'antibiotique demeurent au-dessus des concentrations minimales inhibitrices des principaux agents pathogènes présents (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia trachomatis*) jusqu'à dix jours après le début d'un traitement et ce, qu'il s'agisse d'une administration de trois ou de cinq jours⁴.

À l'aide d'une étude et d'autres données internes concernant la biodisponibilité de l'azithromycine, le fabricant a réussi à démontrer que la suspension orale, tout comme les comprimés, pouvait s'administrer sans égard aux repas^{1,6}. En effet, l'étude publiée rapporte que, malgré la prise d'un repas riche en graisses, les concentrations tissulaires moyennes de médicament après six heures étaient semblables à celles notées chez le groupe ayant reçu la suspension à jeun⁶. Les concentrations sanguines sont restées élevées un peu plus longtemps lors de l'ingestion simultanée de nourriture, mais la pénétration dans les tissus s'est avérée à peu près identique, chez les deux groupes, en moins de quatre heures². Bien que la concentration maximale du médicament administré avec de la nourriture ait augmenté de 56 %, l'aire sous la courbe ne s'est pas modifiée¹. Puisque la plupart des effets indésirables de l'azithromycine touchent l'appareil gastro-intestinal, on peut penser que l'administration simultanée de nourriture pourrait en réduire l'incidence². Il faut noter que ces effets indésirables sont proportionnels à la dose, de sorte que l'incidence est de 14 %, 7 % et 6 % dans le cas d'un traitement de un, trois et cinq jours respectivement¹. Bien que les vomissements demeurent rares (environ 2 %), ils deviennent plus problématiques lorsqu'ils surviennent lors de l'administration d'une dose unique de 30 mg/kg, car il n'a pas été établi s'il était possible de ré-administrer le médicament à un enfant l'ayant vomi dans l'heure qui suit la prise (on ne possède aucune donnée pharmacocinétique sur ce régime posologique)¹. Par contre, beaucoup plus d'études ont été menées

* Adapté de : Duperron G. Quels sont les régimes posologiques de l'azithromycine (Zithromax^{MD}) chez l'enfant ? *Québec Pharmacie* mai 2003 ; 50 (5) : 358-9. Adresse URL : <http://www.quebecpharmacie.org>

M^{me} Geneviève Duperron, pharmacienne, B. Pharm., M. Sc., exerce au Familiprix Allain Gaudet à Blainville.

sur les schémas d'administration d'une durée de trois ou de cinq jours, et elles ont montré un profil d'effets indésirables avantageux par rapport à la clarithromycine (Biaxin^{MD}), à l'érythromycine et à l'association amoxicilline-acide clavulanique (Clavulin^{MD})^{2,5,7}. Par contre, l'amoxicilline, la pénicilline V et la céphalexine ont été mieux tolérées^{2,5}. En termes d'efficacité, plusieurs études ont montré que, dans le traitement de l'OMA, l'azithromycine, administrée pendant trois jours, s'est révélée supérieure à divers antibiotiques comparateurs^{1,2,5,7-9}. Une autre étude vient, par contre, mettre un bémol sur ces conclusions, en signalant la faible réponse bactériologique à l'azithromycine en cas d'OMA dues à *H. influenzae*, comparativement à l'association amoxicilline/acide clavulanique¹⁰. Or, comme le traitement de l'OMA est souvent empirique, certains cliniciens vont préférer prescrire de fortes doses de l'association amoxicilline/acide clavulanique en deuxième intention si le traitement à l'amoxicilline échoue¹⁰.

Pour ce qui est de la pharyngite, par contre, les études comparatives menées sur un traitement de trois jours par l'azithromycine ont souvent constaté que ce régime donnait des résultats insatisfaisants, surtout au niveau microbiologique^{11,12}. En effet, bien que l'usage d'azithromycine à une dose de 10 mg/kg par jour ait mené à une réponse clinique acceptable, on dénombrait jusqu'à 63,5 % d'échecs sur le plan bactériologique par rapport à 21 % avec 30 mg/kg par jour de céfador (Ceclor^{MD}) en trois prises quotidiennes, pendant dix jours¹¹. Cependant, chez les enfants, une dose de 12 mg/kg par jour durant cinq jours s'est révélée supérieure sur les plans clinique et bactériologique à une dose de 250 mg de pénicilline V administrée trois fois par jour durant dix jours, d'où son utilisation en pratique¹². La pénicilline demeure toutefois le traitement en première intention en cas de pharyngite streptococcique, non seulement en raison de l'incidence moins élevée d'effets indésirables, mais aussi parce que c'est la seule molécule qui se soit avérée capable de prévenir certaines complications graves, tel le rhumatisme articulaire aigu^{1,4}. L'azithromycine constitue une excellente option si l'on considère qu'on observe jusqu'à 30 % d'échecs thérapeutiques avec la pénicilline, que ce soit à cause de l'émergence de souches résistantes, d'autres traitements antibiotiques récents, de l'inobservance ou du développement d'une allergie¹¹. Il faut noter que plusieurs streptocoques résistants à la pénicilline résistent aussi à l'azithromycine et à d'autres macrolides².

Puisque l'inobservance demeure un souci constant lors

des traitements antibiotiques, l'administration univoque et à courte échéance qui caractérise l'azithromycine s'avère un atout intéressant³. Il ne faut pas oublier que, pour l'instant, les traitements de un et de trois jours sont approuvés au Canada uniquement pour le traitement de l'OMA chez l'enfant. Il ne faudrait pas s'étonner de voir qu'à l'avenir des doses de 500 mg par jour durant trois jours soient autorisées chez les adultes dans le traitement des infections cutanées et de celles des voies respiratoires inférieures puisque ces régimes sont employés dans d'autres pays; cependant, il faudrait mener d'autres études avant que ce régime soit en usage au Canada⁵. D'ici là, on devrait surveiller si d'autres études démontrent la place qu'occupe réellement l'azithromycine dans le traitement empirique de l'OMA¹². ❧

Bibliographie

1. Pfizer Canada Inc. Monographie du dihydrate d'azithromycine (Zithromax^{MD}). Kirkland, Québec; juillet 2002.
2. Dunn CJ, Barradell LB. Azithromycin: A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs* 1996; 56: 483-505.
3. Foulds G, Johnson RB. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 39-50.
4. Vaudoux BP, Cherpillod J, Dayer P. Concentrations of azithromycin in tonsillar and/or adenoid tissue from paediatric patients. *Br Society Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 45-51.
5. Langtry HD, Balfour JA. Azithromycin: A review of its use in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1998; 56 (2): 273-97.
6. Foulds G, Luke DR, Teng R, et al. The absence of an effect of food on the bioavailability of azithromycin administered as tablets, sachet or suspension. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 37-44.
7. Arguedas A, Loaiza C, Rodriguez F. Comparative trial of 3 days of azithromycin versus 10 days of clarithromycin in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *J Chemother* 1997; 9 (1): 44-50.
8. Rodriguez AF. An open study to compare azithromycin with cefaclor in the treatment of children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 63-9.
9. Mohs E, Rodriguez-Solares A, Rivas E. A comparative study of azithromycin and amoxicillin in paediatric patients with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 119-27.
10. Dagan R, Johnson CE, McLinn S et al. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 95-104.
11. Cremer J, Wallrauch D, Milatovic D et al. Azithromycin versus cefaclor in the treatment of paediatric patients with acute A Beta-hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 235-9.
12. Still JG. Azithromycin vs penicillin suspension in the treatment of children with streptococcal pharyngitis. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 195.