

**Place de l'amikacine et des aminosides dans le
traitement de la tuberculose résistante.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 28 Octobre 2016

Par Madame Fanny QUENARD

Née le 26 juillet 1990 à Chambéry (73)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Président

Monsieur le Professeur BROUQUI Philippe

Directeur

Monsieur le Professeur DRANCOURT Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur DANVIN Michel

Assesseur



Faculté
de Médecine
Aix-Marseille Université

**Place de l'amikacine et des aminosides dans le
traitement de la tuberculose résistante.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 28 Octobre 2016

Par Madame Fanny QUENARD

Née le 26 juillet 1990 à Chambéry (73)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FOURNIER Pierre-Edouard

Président

Monsieur le Professeur BROUQUI Philippe

Directeur

Monsieur le Professeur DRANCOURT Michel

Assesseur

Monsieur le Docteur DANVIN Michel

Assesseur

Je commencerai par remercier les membres du jury :

Monsieur le Professeur Philippe Brouqui, le directeur de cette thèse. Merci de m'avoir encouragée dans cette aventure. Travailler sur la tuberculose est passionnant ; cela relève de questions tant médicales que sociales et géopolitiques. Par ailleurs, le semestre passé dans votre service a été des plus enrichissant.

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Fournier, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'en être le président. Je suis honorée de votre présence. Merci pour ce que vous m'avez appris durant ces 6 mois aux Rickettsies.

Monsieur le Professeur Michel Drancourt, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je suis également honorée de votre présence. Merci pour l'esprit critique que nous développons grâce à vous, durant les stages au laboratoire.

Monsieur le Docteur Michel Danvin, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, sans la moindre hésitation ! Merci pour tout ce que vous m'avez appris lors des 6 mois passés dans votre cabinet. Merci pour votre patience, votre attention et votre bonne humeur. Je vous remercie également de m'avoir laissé vous accompagner dans votre deuxième activité qui est la consultation à l'OFIL. Je n'oublierai pas non plus, les visites médicales à domicile, qui pouvaient s'accompagner de quelques commentaires historiques sur Marseille.

Je vous prie de recevoir mes salutations les plus respectueuses.

Merci à Hortence Drouet pour la transmission de la liste des patients suivis pour une tuberculose résistante au MIT. Merci à Marina et Monique, pour les nombreuses sorties et entrées des dossiers dans les archives. Merci à Morgane Mailhe pour tes précieux conseils et ta relecture attentive.

Merci à tous les médecins que j'ai pu rencontrer durant ces 9 années d'études de médecine, qui m'ont beaucoup appris et qui ont pu avoir une influence sur mes choix et ma pratique :

Dr Albert Fachler et Dr Nicole Quenard, je pense que vous n'y êtes pas pour rien si j'en suis arrivée là ! Merci !

Dr Virginie Hincky Vitrat et Dr Patricia Pavèse qui en troisième année, m'ont transmis leur intérêt pour les Maladies Infectieuses et Tropicales.

Dr Mireille Vernier, la meilleure des assistantes !

Dr Jacques Maldiney et Dr Emilie Ricard pour leur ouverture d'esprit quant à la relation médecin-malade.

Aux médecins urgentistes de la Conception puis des urgences BMT : avec qui j'ai fait mes premières gardes puis le fameux déménagement : Pr Pierre Michelet, Dr Gilles Gambini, Dr Joelle Rakoto, Dr Camille Baralla, Dr Mickaël Allouche, Dr Laurence Gilly, Dr Raphaël Habib, Dr Anne Sophie Milazzo, Dr Dominique Torro, Dr Cécilia Reymonet

Dr Nadim Cassir et Dr Camille Aubry, pour tous ce que vous m'avez appris et pour votre rigueur.

Dr Jean-Christophe Lagier pour son calme et son savoir, j'aurais aimé travailler plus avec toi !

Je dédie ce travail à tous mes proches, famille et amis, pour leur infini soutien durant cette longue aventure des études de médecine. Vous comptez tous énormément pour moi, et c'est grâce à vous que tous les jours le sourire est bien présent.

A mes parents, merci pour tout ! Merci de m'avoir soutenue dans les bons et les mauvais moments de ces dernières années. Merci de croire en nous et de nous encourager chacune dans notre voie. Vous êtes nos guides !

Aux sœurs !

Alexandra, tu sais absolument tout ! Tu m'as tellement aidé... C'est un plaisir de partager autant de choses avec toi. Danse ta vie la sœur !

Anne-Sophie, au grand sourire, qui est toujours attentionnée, à l'écoute. Je suis fière de la voie que tu as choisie.

Elisa, la petite Elisa, avec qui il n'y a plus de différence ! Fais ton choix, on te soutiendra !

A mes grands-parents, vous comptez tellement !

Ma mamy et mon papy de la pêche et de la mer.

Ma mamie et mon papi de Chignin et du jardin.

A tous mes cousins, je vous souhaite beaucoup de bonheur !

A Romain, plus qu'un cousin. Tant de belles aventures partagées... Un immense merci ! Et un grand bravo pour ton travail.

A Mélanie, la cousine voyageuse, qui passe d'aventure en aventure à l'autre bout de la planète. Respect !

A Pierre-Henri, le cousin dynamique et sportif ! Qui met une folle énergie dans un beau travail scientifique !

A Diego, un plaisir de te retrouver l'année dernière et de voir qu'on avait tant de points communs !

A Victor et Gaspard, actuellement en pleine métamorphose.

A mes oncles et tantes, merci pour tout ce que vous avez fait et faites encore pour nous, « la bande des cousins »:

A Nicole et Gérard, merci d'avoir suivi mes projets depuis le tout début. Je me revois chez vous le mercredi midi en P1...

A Maryse et Jean-Jacques, je vous suis très reconnaissante pour les corrections de Français. A très vite !

A Fabrice et Sandrine et ces bons moments Nantais.

A la WDLT :

A Moute, si loin mais si proche ! En coloc, en Martinique, à Marseille ou ailleurs c'est toujours un plaisir de t'avoir à mes côtés !

A Ben, 9 ans qu'on se suit et se poursuit. Merci pour ton soutien à chaque période de révisions. Merci aussi pour tous ces moments de tous les jours et ces instants festifs !

A Francesc, grazie mille pour ta sérénité et ta joie de vivre.

Aux amis de Grenoble :

A Minouche, j'ai adoré passer à nouveau du temps avec toi cette année ! Merci ! Je te souhaite la plus belle des aventures !

A Gohu, toujours là dans les bons plans, avec de la bonne humeur à revendre !

A Teddy, mon acteur et beau-frère préféré !

A Perc, contente que tu aies pu retrouver ton Toulouse, bonne chance pour la suite !

A Hugal, bon vent !

A JC, au plaisir d'en savoir toujours un peu plus sur tes voyages.

A Clairette, tu m'as fait voyager toutes ces années !

A Jojo, le psychiatre de l'équipe.

A Poulet et Dada, que de bons moments à Marseille avec vous !

A Rinus, à l'Erasmus, à l'Italie...

A Valé et Manon, je vous adore ! Hâte de danser ou de me retrouver à l'autre bout du monde avec vous !

A Ludo, qui depuis le CTM nous ouvre la voie.

A Kolon et Salim, toujours un plaisir de vous voir.

A Valou et Mylène, de loin on se suit, hâte de vous voir installées.

Aux amis du lycée, vous restez des amis très chers ! RDV aux 10 ans du BAC !!!

A ma Saranoute adorée,

A Ludo (« le Sud-Ouest c'est de la balle », tu as raison),

A Bubu, merci pour ton intarissable humour,

A Dabous, toujours un plaisir de partager un moment avec toi,

A Deber notre cher parisien,

A William, je me rappellerais toujours du travail dans la vigne, de la mer de glace...

Aux amis de Marseille, de belles rencontres !

A Carmen, merci pour ton éternelle motivation !

A Margot, bravo pour tous ces changements de vie ! Tu oses, c'est une qualité respectueuse.

A Martin et Suzana, merci pour tout ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur avec Olivia !

A Jean, depuis le premier jour à Marseille, du houmous aux moules masquées, c'est un plaisir de te connaître !

A Marine, j'adore passer du temps avec toi, au travail comme en dehors. Tu m'as beaucoup aidé dans mes débuts de l'internat, et j'ai ensuite été honorée d'être ta témoin. Merci !

A Laurianne, Aux Bergers, A Laura ...

Aux co-internes :

A la première et la meilleure des équipes : Abdou, Jojo et Marine. C'était un plaisir de débiter l'internat et la vie marseillaise avec vous.

A l'équipe du BMT : Lucile, Mélanie, Marine, Aurélie, Charlotte, Maud, Romain, Fred, Zvet, Charlotte, Romain, Soraya, Marie, Elena, Carmen, Mika, Aurélie, Claire, Clémence. On a passé des moments inoubliables !

Aux co-internes de maladies infectieuses : Simon, Morgane, Nadia, Manu, aux deux Sophie, Guillaume, Audrey, Virginie, Coralie.

A Natacha, Raphael, Antoine, à toute l'équipe des internes du laboratoire de bactérioviro-rickettsies.

A Théo, j'espère que le chemin sera long...

Sommaire :

Résumé.....	2
Introduction.....	4
Matériel et méthode.....	8
Résultats.....	10
Evaluation des effets indésirables.....	10
Evaluation des effets indésirables dûs à l'amikacine.....	10
Evaluation des effets indésirables dûs à l'administration par voie parentérale prolongée.....	11
Discussion.....	14
Conclusion.....	22
Références.....	23
Annexes.....	28
Abréviations.....	34

Place de l'amikacine et des aminosides dans le traitement de la tuberculose résistante.

Résumé :

Introduction : La tuberculose résistante, notamment MDR (multi drug resistant) ou XDR (extensively drug resistant), est un problème majeur de santé publique par son incidence croissante et sa difficulté de traitement (50% de guérison pour les tuberculoses MDR). Les aminosides font partie intégrante du traitement des tuberculoses résistantes mais les effets indésirables liés à la molécule et à sa voie d'administration parentérale sont nombreux.

Matériel et méthode : Cette étude descriptive, rétrospective et monocentrique avait pour objectif principal de mettre en évidence le nombre d'effets indésirables de l'amikacine et de la voie d'administration dans une cohorte de 10 patients traités par cette molécule pour une tuberculose MDR ou XDR, avec une sensibilité conservée à l'amikacine. L'objectif secondaire était de comparer la durée moyenne de traitement par amikacine dans cette cohorte à celle recommandée actuellement.

Résultats : Sur les 10 patients ayant reçu de l'amikacine par voie parentérale exclusivement, il y a eu 5 cas d'ototoxicité au cours du traitement (dont 3 cas imputables à l'amikacine et 2 cas possiblement imputables à l'amikacine) et 7 effets indésirables liés à la voie d'administration. Le traitement par amikacine a été arrêté pour effet indésirable dans 4 cas. La durée moyenne de traitement par amikacine a été de 3,6 mois (vs 8 mois dans les recommandations actuelles).

Discussion : L'efficacité des aminosides contre *Mycobacterium tuberculosis* est conservée, même en cas de bacille MDR. L'incidence de l'ototoxicité due aux traitements de seconde ligne injectables, dans le traitement des tuberculoses MDR, varie de 10 à 62% selon les études, et l'incidence de la néphrotoxicité est de 1.2 et 16.8%. A cela s'ajoute le risque d'infection et de thrombose sur voies veineuses. De plus, dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose MDR est élevée, le traitement se fait par voie intramusculaire, ce qui est douloureux et contraignant pour les patients. Devant ce nombre élevé d'effets indésirables et la difficulté de maintenir le traitement sur la durée recommandée, il est nécessaire de réévaluer la place des aminosides dans le traitement des tuberculoses MDR.

Abstract :

Introduction : Resistant tuberculosis, especially MDR (multi drug resistant) or XDR (extensively drug resistant), is a major public health problem through its increase incidence and its treatment difficulties (50% of recovery for MDR tuberculosis). Aminoglycosides are main part of resistant tuberculosis treatment but their side effects are numerous, linked to the drug and to its parenteral administration.

Materials and methods: This descriptive, retrospective and monocentric study has for main objective to highlight the number of side effects caused by amikacin and its route of administration in a cohort of 10 patients treated with this drug for a MDR or a XDR tuberculosis, with conserved sensitivity for amikacin.

Results : Among the 10 patients who received amikacin only in parenteral route, 5 had an ototoxicity during treatment (with 3 due to amikacin and 2 possibly due to amikacin) and there were 7 side effects linked to the route of administration. Amikacin was stopped for side effect in 4 cases. The average duration of amikacin treatment was 3.6 months (versus 8 months, in the current recommendations).

Discussion: The efficacy of aminoglycosides against *Mycobacterium tuberculosis* is preserved even in case of MDR bacillus. The incidence of ototoxicity due to second line injectable drugs, during MDR tuberculosis treatment, varies between 10 and 62 % depending to the studies, and the incidence of nephrotoxicity is from 1.2 to 16.8%. Added to this, there is the infectious risk and the thromboembolic risk of venous catheter. Moreover, in numerous countries where the incidence of MDR tuberculosis is high, treatment is administered by intramuscular injection, which is painful and restrictive for patients. In front of this high number of side effects and the difficulty to maintain the treatment on the recommended duration, it is necessary to reassess the place of aminoglycosides in the treatment of MDR tuberculosis.

Introduction

La tuberculose est une pathologie infectieuse causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (découverte par Robert Koch en 1882). C'est la plus ancienne de toutes les maladies épidémiques connues et est, encore actuellement, un problème majeur de santé publique atteignant 30% de la population mondiale (1). Cette pathologie atteint le plus souvent le poumon mais peut également toucher les os, les méninges et l'encéphale, les reins, les ganglions... C'est une maladie grave et une des premières causes de décès par pathologie infectieuse. En 2014, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estimait à 9.6 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose et 1.5 millions le nombre de décès dus à la tuberculose. Depuis 2000, l'incidence de la tuberculose recule de 1.5% par an (2). C'est en Afrique subsaharienne que l'incidence de la tuberculose est la plus élevée, dépassant dans certains pays 300 pour 10⁵ habitants (3). La France est considérée comme un pays avec une incidence faible (seuil fixé à 20/10⁵ selon OMS), avec 4827 nouveaux cas déclarés en 2014, correspondant à un taux de 7,3 cas pour 10⁵ habitants. Il existe en France de nombreuses disparités quant à l'incidence de la tuberculose (maximale en Ile de France et en Guyane, ainsi que chez les personnes sans domicile fixe (SDF), vivant en collectivité, ou nées à l'étranger) (3).

Une tuberculose résistante est une tuberculose dont le bacille est résistant à au moins une molécule utilisée dans le traitement de première ligne. Une tuberculose MDR (pour multidrug resistant) correspond à la résistance d'un *Mycobacterium tuberculosis* à l'isoniazide et à la rifampicine. S'il y a en plus résistance à une fluoroquinolone et à une molécule injectable, on parle de tuberculose XDR (pour extensively drug resistant). L'histoire des résistances aux antituberculeux est étroitement liée à la découverte de ces différentes molécules. Le bacille ayant la capacité de très vite sélectionner ses clones résistants, s'il n'y a pas suffisamment de pression antibiotique par une quadrithérapie, des résistances apparaissent. On parle de résistance primaire quand la personne n'a jamais été traitée par un traitement antituberculeux, la tuberculose est alors d'emblée résistante ; il y a donc transmission d'un bacille résistant. La résistance secondaire survient chez un patient qui a déjà été traité par antituberculeux ; il y a donc sélection de résistance. En 2014, l'estimation au niveau mondial du nombre de nouveaux cas de tuberculose MDR était de 480 000 avec 3,3% d'incidence chez les nouveaux cas (résistance primaire), de 20% d'incidence chez les patients déjà traités précédemment (résistance secondaire) et environ 190 000 décès pour tuberculose MDR. Plus de la moitié de ces patients sont en Inde, Chine et Russie / pays de l'ex-URSS. Des tuberculoses XDR ont été rapportées dans 105 pays. L'estimation de la proportion de tuberculoses XDR dans les tuberculoses MDR est de 9,7% (IC95 7,4-12%) (2).

En France, la proportion de tuberculose MDR parmi les cas de tuberculose a fluctué entre 0,4 et 1,4% entre 1992 et 2011. En 2012, le nombre a augmenté avec 92 cas de tuberculose MDR (dont 47 chez des patients nés en Europe de l'est (26 en Géorgie)) ; en 2013 il y a eu 83 nouveaux cas de tuberculose MDR en France (dont 44 chez des patients nés en Europe de l'est (32 en Géorgie)). Les cas nés en France représentaient 10% en 2012 et 6% en 2013. Il y a également une augmentation continue du nombre de tuberculoses XDR : 0 à 2 cas jusqu'en 2008, 4 à 6 cas entre 2008 et 2011, puis 17 en 2012 et 22 en 2013. Sur les 39 cas de tuberculose XDR rapportés en 2012 et 2013, 87% (n=34) étaient nés en Géorgie, 10% (n=4) étaient nés dans d'autres pays d'Europe de l'est et 1 seul cas était né en France (4). En 2013, sur 1 530 cas de tuberculose à culture positive avec une résistance, 79,8% des cas étaient des cas de résistance primaire, 7,7% des cas étaient des cas de résistance secondaire (dans 12,5% des cas les antécédents étaient non renseignés) (4). Chez les nouveaux cas de tuberculose, la proportion de MDR était de 1,7%, chez les malades déjà traités, la proportion de cas MDR était de 27,1%.

La tuberculose résistante est un problème majeur de santé publique du fait de son incidence en augmentation et de la difficulté de traitement : les molécules utilisées sont moins efficaces donc doivent être administrées sur de longues durées et entraînent de nombreux effets indésirables. Au niveau mondial, le taux de guérison (traitement terminé et succès thérapeutique) des tuberculoses MDR est de 50% (avec 16% de décès et 16% de perdus de vue) et des tuberculoses XDR est de 26 % (avec 30 % de décès, 19% d'échec thérapeutique et 25% de perdus de vue) (2). De plus, dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose et de la résistance est importante, les tests de sensibilité ne sont pas disponibles et le traitement est alors empirique. Le but de toutes les études actuelles, d'évaluation de la résistance, d'efficacité et de tolérance des antituberculeux, est d'obtenir la ligne de traitement empirique la plus efficace, la moins chère, la plus disponible et la mieux tolérée.

La base d'un traitement d'une tuberculose MDR ou XDR est d'associer plusieurs molécules (au moins 5) et d'utiliser des molécules auxquelles le bacille est sensible (si les tests de sensibilité sont disponibles). Selon les recommandations OMS 2014 (5), le traitement des tuberculoses MDR associe un antituberculeux de seconde ligne injectable (= groupe 2 : kanamycine, amikacine, capréomycine) à une fluoroquinolone de dernière génération (= groupe 3 : levofloxacine ou moxifloxacine) et à un antituberculeux de première ligne (= groupe 1 : pyrazinamide (principalement) ou éthambutol). On y associe des molécules du groupe 4 (cycloserine, PAS, éthionamide/prothionamide) de façon à ce qu'il y ait au moins 4 antituberculeux de 2^o ligne en tout ; le choix se fait en fonction de la sensibilité (quand celle-ci est disponible), de l'historique des traitements antituberculeux antérieurs du patient, de la

résistance locale du bacille, du coût, des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et de la disponibilité des traitements. Si le total des médicaments de seconde ligne n'atteint pas 4, on ajoute des molécules du groupe 5 : bédaquiline, délamanide, linézolide, clofazimine, amoxicilline/acide clavulanique, imipenem/cilastine/acide clavulanique, meropèneme/acide clavulanique, clarithromycine, thioacétazone. Si on doit ajouter des molécules du groupe 5 il faut savoir que les tests de sensibilité ne sont pas standardisés (5). Dans le traitement de la tuberculose XDR, le succès thérapeutique est plus important, si au moins 6 médicaments sont utilisés pendant la phase intensive puis 4 ensuite (6). Une méta-analyse réalisée par Jacobson *et al.* met en évidence l'amélioration de l'évolution avec utilisation de fluoroquinolone de dernière génération, même si les tests révèlent une résistance aux fluoroquinolone (7).

Le 2^o groupe, correspond aux antituberculeux de seconde ligne injectables : aminosides (streptomycine, kanamycine et amikacine) et polypeptide (la capréomycine). Tous les aminosides ont le même mécanisme d'action, ils agissent au niveau du ribosome en bloquant la synthèse peptidique. La sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* aux aminosides est connue depuis bientôt 40 ans. Elle avait été découverte en 1978 par Rodriguez *et al.*, qui devant une sensibilité à 100% de ses 40 souches testées, évoquait une possible utilisation dans la tuberculose résistante (8). L'amikacine est plus efficace que les autres aminosides contre *Mycobacterium tuberculosis* in vitro et chez la souris (9,10) mais il n'y a pas d'essai comparatif randomisé d'efficacité chez l'homme. Le choix du traitement de seconde ligne injectable se fait en fonction de la sensibilité, de l'historique des traitements antituberculeux du patient, du coût et de la disponibilité. La streptomycine est peu utilisée du fait de la forte proportion de résistance chez les patients atteints de tuberculose MDR (11). La sensibilité à l'amikacine est conservée dans les souches MDR (entre 0.8 et 24% de résistance), et dans la plupart des études, la résistance à l'amikacine est moins fréquente que la résistance à la kanamycine, à la capréomycine ou à la streptomycine (12–15). Seulement 2 souches étaient résistantes à l'amikacine sur les 14 tuberculoses MDR et XDR prises en charge dans le service de maladies infectieuses de l'hôpital Nord de Marseille entre janvier 2011 et décembre 2015 (soit 14 %). Selon l'OMS, la kanamycine et l'amikacine, sont en premier choix car elles sont moins chères et plus disponibles mondialement que la capréomycine, elles ont moins d'effets indésirables que la streptomycine et ont largement été utilisées pour le traitement des tuberculoses résistantes partout dans le monde.

La voie d'administration est l'injection intramusculaire, dans le quadrant supéro-interne du muscle glutéale ou intraveineuse, à l'aide d'une voie veineuse périphérique (VVP) ou d'un cathéter central avec insertion périphérique : « peripherally inserted central catheter »

(PiccLine). Cependant, ces deux dernières voies d'administration nécessitent des soins infirmiers et du matériel spécifique. Ainsi, dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose est forte et les ressources faibles, le traitement injectable se fait par voie intramusculaire entraînant des effets indésirables (hématomes, douleurs...), d'autant plus contrariants que la durée du traitement par antituberculeux injectable est de 8 mois selon l'OMS (=durée de la phase intensive de traitement) (5). La durée totale de traitement est d'au moins 20 mois (5). Pour la tuberculose XDR, l'OMS recommande l'utilisation d'un agent injectable pour une durée prolongée (12 mois ou durant toute la durée du traitement). Le principal critère d'efficacité du traitement est la négativation de la recherche de BAAR (bacilles acido-alcool résistants) dans les crachats à l'examen direct et en culture.

Les effets indésirables de l'amikacine sont nombreux et connus (ototoxicité, néphrotoxicité, troubles ioniques), notamment dans un traitement de longue durée (16). A cela s'ajoutent les effets indésirables consécutifs à un traitement de 8 mois minimum par voie parentérale (infections sur cathéter, thrombose, douleurs et hématomes au point d'injection intramusculaire). La compliance est un facteur clé dans la prise en charge des tuberculoses MDR et XDR et les effets indésirables des traitements de seconde ligne peuvent l'impacter (17).

Dans ce contexte d'efficacité démontrée mais de difficultés d'utilisation et de tolérance médiocre, est-il licite de poursuivre l'utilisation de l'amikacine dans le traitement des tuberculoses MDR et XDR avec une sensibilité conservée ?

L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence le nombre d'effets indésirables de l'amikacine et de la voie d'administration dans notre cohorte de patients traités pour une tuberculose MDR ou XDR. Les objectifs secondaires étaient le calcul du délai d'apparition de ces effets indésirables et du nombre d'arrêt de l'amikacine pour effet indésirable. Nous voulions également démontrer que la durée de traitement recommandée par l'OMS n'est que rarement atteinte. C'est la première étude détaillant les effets indésirables dus à la voie d'administration des traitements antituberculeux.

Matériel et méthode :

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective monocentrique sur dossier afin d'évaluer les effets indésirables d'un traitement par amikacine par voie intraveineuse ou intramusculaire prolongée dans la tuberculose pulmonaire résistante. Nous avons inclus les patients avec une tuberculose MDR ou XDR pris en charge dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Nord de Marseille entre janvier 2011 et décembre 2015. Ont ensuite été exclus 4 patients : 1 avait une tuberculose péritonéale, 1 avait une résistance à toutes les molécules injectables, 1 n'a pas été traité par molécule injectable et 1 a été traité par aérosol d'amikacine. Il ne nous restait que les patients atteints de tuberculose pulmonaire traités par amikacine par voie parentérale exclusivement. Le consentement écrit des patients a été recueilli durant l'hospitalisation. Pour chaque patient un recueil d'informations a été réalisé, sur dossier papier ou informatisé, regroupant : des informations administratives et générales (nom, prénom, sexe, date de naissance, âge, pays de naissance), les antibiogrammes des *Mycobacterium tuberculosis* par méthode phénotypique (méthode des proportions en milieu solide) et génotypique, au CNR (centre national de référence) des Mycobactéries à la Pitié-Salpêtrière à Paris. La date de début et la durée d'utilisation des traitements de seconde ligne injectable ont été recueillies. Nous avons noté s'il y avait eu un éventuel arrêt précoce de cette molécule et si cela était pour effet indésirable. Nous avons ensuite recueilli les effets indésirables liés à l'amikacine : avec le résultat du test auditif initial, la valeur de la créatinine initiale en $\mu\text{mol/L}$ et la clairance selon MDRD en $\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$, le ionogramme initial (en mmol/L Na, K, Cl, Mg), la survenue d'effet indésirable auditif (type, délai de survenue, imputabilité de l'amikacine ou non), la survenue d'effet indésirable rénal (délai de survenue, imputabilité de l'amikacine ou non), la survenue de trouble ionique (type, délai de survenue, imputabilité de l'amikacine ou non). De même qu'à l'initiation du traitement, nous avons recueilli le résultat du test auditif final, la valeur de la créatinine finale (en $\mu\text{mol/L}$) et la clairance selon MDRD ($\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$), l'ionogramme final (en mmol/L Na, K, Cl, Mg). Nous avons relevé également les effets indésirables liés à la voie d'administration. S'il s'agissait d'injections intramusculaires, nous avons noté la présence d'hématome ou de douleur aux points de d'injection. En cas d'administration par voie veineuse périphérique (VVP), nous avons noté la présence d'infection sur cathéter et le délai d'apparition, la présence de thrombose et le délai d'apparition. En cas d'injection sur PiccLine, nous avons noté la date de pose et de retrait, la cause du retrait, la présence d'infection (type, délai d'apparition, conséquence), la présence de thrombose (et son délai d'apparition). En cas d'injections sur PAC (Port-a-Cath : chambre implantable) ont été relevées la date de pose et de retrait, la cause du retrait, la présence

d'infection (type, délai d'apparition et conséquence), la présence de thrombose (et son délai d'apparition).

Résultats :

Dix patients ont été inclus car pris en charge dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Nord entre janvier 2011 et décembre 2015 pour une tuberculose MDR ou XDR et ayant reçu de l'amikacine par voie injectable. Sur les 10 patients, il y avait 6 femmes et 4 hommes. La moyenne d'âge était de 45.8 ans +/- 16 ans (écart type). Cinq patients étaient originaires de Russie ou d'ex pays de l'URSS, 1 d'Asie du Sud-Est, 1 d'Europe méditerranéenne, 2 du Maghreb et 1 d'Afrique de l'Ouest. La moitié des patients (5/10) avait été traitée dans son pays d'origine pour une tuberculose pulmonaire entre 1986 et 2013. Il y avait donc 5 cas de résistance primaire et 5 cas de résistance secondaire. La date du diagnostic (1^{er} crachat positif en France) est comprise entre janvier 2011 et juin 2015. La durée moyenne d'hospitalisation initiale était de 3,75 mois (+/- 2,1 mois ; min (minimum) 1 ; max (maximum) 8 mois). Le tableau 4 (en annexe) contient les antibiogrammes phénotypiques et génotypiques des 10 patients. Un de ces 10 cas était un bacille XDR et résistant à l'amikacine. Ainsi cette molécule avait été arrêtée 3 semaines après son instauration. Concernant la résistance aux aminosides sur l'antibiogramme phénotypique, 5 souches sur 7 étaient résistantes à la streptomycine, 1 sur 8 à l'amikacine, 2 sur 8 à la kanamycine, 1 sur 8 à la capréomycine. Il y avait 2 souches MDR avec une résistance aux fluoroquinolones en phénotypique et génotypique. Le délai moyen de négativation des crachats (calculé par rapport à la date de diagnostic en France) est de 2,9 mois (+/- 1,8 ; min 0,75 ; max 7 mois). Si on calcule ce délai par rapport à la date d'instauration d'un traitement efficace (au moins 4 molécules actives sur le *Mycobacterium tuberculosis* en cause), il diminue à 2,2 mois (+/- 2,09 ; min 0,4 ; max 7 mois).

Evaluation des effets indésirables :

La durée moyenne de traitement par molécule injectable est de 3.6 mois (+/- 3,6 mois ; min 0,75 ; max 10 mois) contre 8 mois recommandés par l'OMS (5). Dans 6 cas sur 10 le traitement injectable a été arrêté plus précocement que prévu : 1 cas de résistance, 1 cas de changement de ligne thérapeutique pour éviter la voie intraveineuse, 1 cas de thrombose, 1 cas de mésusage (toxicomanie) et 2 cas d'effets indésirables auditifs.

Evaluation des effets indésirables dus à l'amikacine :

Le test auditif initial a seulement été réalisé dans 2 cas et il était normal. Un seul patient présentait une insuffisance rénale initiale, de cause inconnue (créatinémie de base à 144 μ mol/L et une clairance MDRD à 46 mL/min/1.73m²). Les autres patients avaient une valeur de créatininémie comprise entre 42 et 82 μ mol/L et une clairance entre 98 et 171 mL/min/1.73m² selon MDRD (normal > ou = à 90 mL/min/1.73m²). Les valeurs initiales de natrémie étaient

comprises entre 132 et 145 mmol/L (normes entre 135 et 145 mmol/L) ; celles de kaliémie étaient entre 4,1 et 5,9 mmol/L (normes entre 3,5 et 5,5 mmol/L). Les valeurs de chlorémie étaient disponibles et normales pour 4 patients (entre 99 et 109 mmol/L, normes entre 95 et 110 mmol/L) ; et celles de magnésémie étaient disponibles et normales pour 2 patients à 0,4 et 1,01 mmol/L (normes entre 0,66 et 1,08 mmol/L).

Durant le suivi, 6 patients ont eu un test auditif anormal. Pour 3 patients l'imputabilité de l'amikacine était certaine, pour 2 elle était possible, pour 1 on ne peut conclure. Deux patients ont arrêté le traitement par amikacine à cause d'effets indésirables auditifs. Le délai moyen de survenue de troubles auditifs authentifiés par l'audiogramme chez les patients dont l'imputabilité de l'amikacine était certaine ou possible était de 3.1 mois (+/- 2,74 ; min 1,5 ; max 8 mois). Aucun des patients suivis n'a présenté une insuffisance rénale due à l'amikacine. Sur les 9 patients dont nous avons l'information (1 suivi dans un autre centre), la moyenne des valeurs de créatininémie était de 67 μ mol/L (+/- 28 ; min 44 ; max 121 μ mol/L), soit exactement comme en début de traitement : moyenne de 67 μ mol/L (+/- 30 ; min 42 ; max 144 μ mol/L) pour les 10 patients. Et la moyenne des clairances calculées selon MDRD à la fin du traitement était de 113 mL/min/1,73m² (+/- 33 ; min 56 ; max 161 mL/min/1,73m²), soit quasiment comme en début de traitement : moyenne de 116 mL/min/1,73m² (+/- 32 ; min 46 ; max 171 mL/min/1,73m²) pour les 10 patients. A noter que le patient qui présentait une insuffisance rénale initiale avec une créatininémie à 114 μ mol/L et une clairance MDRD à 46 mL/min/1,73m² n'a pas vu sa fonction rénale s'aggraver malgré 10 mois de traitement par amikacine. En effet, la valeur finale de sa créatininémie était de 121 μ mol/L et sa clairance à 56 mL/min/1,73m². Aucun des patients suivis n'a présenté de troubles natrémiques (sur les 9 patients dont nous avons les valeurs), 3 ont présenté une hyperkaliémie (sur les 9 patients dont nous avons les valeurs, mais 1 due au Bactrim et 2 étaient déjà présentes avant l'instauration de l'amikacine donc aucune n'est imputable à l'amikacine). Sur les 5 valeurs de chlorémie finale récupérées, toutes étaient normales (entre 96 et 109 mmol/L) ainsi que les 3 valeurs de magnésémie finale disponibles (entre 0,65 et 0,83 mmol/L).

Evaluation des effets indésirables dus à l'administration par voie parentérale prolongée :

Sur les 9 patients pour lesquels nous avons l'information (1 dossier infirmier non retrouvé), l'amikacine a été arrêtée dans 2 cas pour effets indésirables liés à la voie d'administration : une thrombose sur PiccLine, et un mésusage du PiccLine pour toxicomanie. Un patient sur 9 a reçu des injections intramusculaires, avec un arrêt de ce mode d'administration pour effets indésirables (hématome, douleurs musculaires). Sur les 9 patients, tous ont disposé à un moment de voies veineuses périphériques ; un patient a présenté 2 lymphangites et aucun n'a

présenté de thrombose sur voie périphérique. Un patient a disposé d'un PAC pendant 2 mois qui ne s'est compliqué ni d'infection, ni de thrombose et a été retiré à la fin du traitement.

Cinq patients ont disposé d'un PiccLine pendant une durée moyenne de 3,7 mois (+/- 4,8 ; min 0,2 ; max 12 mois) avec :

- un retrait à 6 jours de la pose pour thrombose de la veine céphalique, entraînant l'arrêt de l'amikacine, et la mise en place d'une anticoagulation à dose curative,
- un retrait à 1 mois pour mésusage (toxicomanie, entraînant l'arrêt de l'amikacine),
- 4 changements en 1 an chez une patiente dont une colonisation ayant entraîné un changement de PiccLine, puis une candidémie ayant entraîné un retrait du dispositif et un traitement par antifongique,
- 2 retraits pour arrêt de l'amikacine (à 2 mois et 3 mois de la pose).

Tableau 1 : Evènements indésirables survenus au cours du traitement par amikacine chez les 10 patients pour les effets liés à l'amikacine et chez les 9 patients dont le dossier était complet pour les effets liés à la voie d'administration

	Liés à la molécule	Liés à la VA	Délai moyen de survenue	Conséquences
Troubles auditifs	3 (+2 possibles)		3.1 mois	2 arrêts AMK
Insuffisance rénale	0			
Troubles ioniques	0			
Hématome, douleurs au point d'injections intramusculaires		1	1 jour	Changement de voie d'administration
Mésusage/toxicomanie		1	21 jours	Arrêt AMK
Thrombose veineuse		1	6 jours	Arrêt AMK + anticoagulant
Infection sur cathéter dont :		4	15 jours	
lymphangites sur VVP		2	à 6 et 11 jours du début de l'AMK	Soins locaux
colonisation PiccLine		1	à 15 jours de la pose de PiccLine	Changement PiccLine
candidémie		1	à 1 mois de la pose d'un nouveau PiccLine	Changement PiccLine+ antifongique

VA = voie d'administration, VVP = voie veineuse périphérique, AMK = amikacine

Discussion :

La tuberculose résistante est actuellement un problème grave, du fait de la longue durée des traitements, de la tolérance médiocre à ces traitements et d'un faible taux de guérison de 50 % (2). Les aminosides font partie intégrante du traitement des tuberculoses résistantes dans les recommandations actuelles de l'OMS (5). L'objectif de cette étude était d'évaluer le nombre d'effets indésirables dus à la molécule d'amikacine et à sa voie d'administration dans notre cohorte de patients traités pour une tuberculose MDR ou XDR. Nous avons également montré que l'amikacine est souvent arrêtée pour effets indésirables et que par conséquent la durée de traitement recommandée par l'OMS de 8 mois n'est pas souvent atteinte. Ces éléments sont à prendre en compte et à mettre en balance face à l'efficacité prouvée des aminosides. L'amikacine est plus efficace que les autres aminosides contre *Mycobacterium tuberculosis* in vitro et chez la souris (9,10). De plus, la proportion de souches de tuberculose MDR résistantes à l'amikacine est moins importante que pour les autres aminosides (tableau 2).

Tableau 2 : Résistance des souches MDR aux aminosides

Auteur	Région	Nombre de souches	R amikacine	R kanamycine	R capréomycine	R streptomycine
Cambau <i>et al.</i> (12)	Europe	139 MDR	16% (22/139)	ND	17% (24/139)	77% (107/139)
Gunther <i>et al.</i> (13)	Europe	380 MDR	23.2% (42/181)	23.6% (68/288)	16.9% (45/266)	90.7 % (331/365)
Ahmad <i>et al.</i> (14)	Pakistan	243 MDR	0.8% (2/243)	0.8% (2/243)	1.2% (3/243)	70% (170/243)
CNRMycobactéries(18)	France	83 MDR	24% (20/83)	49% (41/83)	27% (23/83)	87% (73/83)

R=résistance ; ND = donnée non disponible ; CNR = centre national de référence

Ainsi, on remarque que la sensibilité à l'amikacine est conservée (entre 0.8 et 24%), y compris dans les souches MDR. Dans notre cohorte de patients atteints de tuberculose MDR ou XDR, 2 souches sur 14 étaient résistantes à l'amikacine, soit 14 % (tableau 3).

Tableau 3 Antibiogramme génotypique et phénotypique à l'amikacine.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Genre	F	F	M	F	M	M	M	F	F	F	F	F	M	M
Année de naissance	1972	1952	1963	1980	1951	1983	1953	1989	1948	1989	1991	1987	1968	1960
Aminosides génotypique / mut rrs	non	S / non	S / non	S / non	S / non	S / non	S / non	S / non	S / non	R / oui	S / non	R / oui	S / non	S / non
Amikacine phénotypique /	ND	ND	ND	S	S	S	S	S	ND	R	S	R	ND	S

F = féminin, M = masculin, S = sensible, R = résistant, ND = non disponible, mut rrs = mutation rrs

Cependant l'amikacine est toxique et difficile à maintenir sur une longue durée : dans notre étude, la durée moyenne de traitement par molécule injectable est de 3.6 mois (+/- 3,6 mois ; min 0,75 ; max 10 mois), donc bien inférieure aux 8 mois recommandés par l'OMS (5). Dans seulement 2 cas le traitement a été poursuivi durant 8 mois au moins, durée recommandée selon l'OMS. Dans 5 cas sur 10 le traitement injectable a été arrêté plus précocement que prévu : dont 2 cas pour effets indésirables liés à la voie d'administration (1 cas de thrombose, 1 cas de mésusage (toxicomanie)), 2 cas d'effets indésirables liés à la molécule (auditifs) et 1 cas de résistance.

Durant le traitement, il y a eu apparition de 5 troubles auditifs sur 10 patients, dont 3 sont imputables à l'amikacine, et 2 possiblement imputables, avec un délai de survenue de 3,1 mois (+/- 2,74 ; min 1,5 ; max 8 mois). Une insuffisance rénale initiale était présente dans un des cas de perte auditive liée à l'amikacine. Il n'y a pas eu d'apparition d'insuffisance rénale, ni de troubles ioniques. Il y a eu une thrombose sur PiccLine à 6 jours de la pose, ayant nécessité un arrêt du traitement par amikacine et la mise en place d'un traitement anticoagulant à dose curative. Il y a eu 4 évènements infectieux : 2 lymphangites sur VVP (traitées par soins locaux), une colonisation sur PiccLine (entraînant un changement de PiccLine) et une candidémie sur PiccLine (entraînant un changement de PiccLine et un traitement antifongique).

De plus, l'administration par voie parentérale d'un traitement allonge la durée d'hospitalisation et par conséquent les comorbidités pour le patient (affections liées aux soins, isolement social...) ainsi que le coût de la prise en charge. Dans notre étude, la durée moyenne

d'hospitalisation initiale était de 3,75 mois (+/-2.17 ; min 1 ; max 8 mois). Différentes études ont calculé l'incidence des effets indésirables des traitements antituberculeux de seconde ligne injectables. La fréquence des pertes auditives au cours des traitements de seconde ligne injectables dans les tuberculoses résistantes s'étend de 10% à 62% selon les séries (dépend des populations étudiées, de la sensibilité des méthodes de diagnostic de surdité, des traitements antérieurs, des comorbidités, de la dose et durée de traitement) (19,20). L'étude de Sturdy *et al.*, a évalué le choix de la molécule de seconde ligne injectable et l'incidence de l'ototoxicité secondaire à ces traitements, chez des patients atteints de tuberculoses MDR suivis entre 2004 et 2009 dans différents centres de Grande Bretagne. Sur les 50 patients étudiés, 58% ont reçu de l'amikacine, 22% de la capréomycine, 8% de la streptomycine et 12% une association de ces molécules. Ces différences de prescription dépendaient de l'habitude de chaque centre. Un patient a été traité par voie intraveineuse et par aérosol mais nous n'avons pas plus d'information. Une ototoxicité est survenue chez 14 patients, soit 28%, et a entraîné un arrêt du traitement injectable chez 10 patients. L'âge avancé, une élévation de la créatininémie et l'utilisation d'amikacine étaient associés à l'ototoxicité. A noter que dans les centres utilisant la capréomycine, le nombre d'audiogrammes effectués était plus bas, ce qui peut biaiser la comparaison capréomycine/amikacine. Rien n'est mentionné quant à l'évaluation des effets indésirables liés à la voie d'administration (21). En 2014 dans le suivi de 437 patients atteints de tuberculose MDR, 270 patients (62%) ont présenté une perte auditive. La moyenne des délais d'apparition de la perte auditive était de 170 jours (20). Dans l'étude de Peloquin *et al.* (16), l'ototoxicité apparaît chez 37% des patients, autour de 9 semaines de traitement et est associée à un âge avancé, une longue durée de traitement et une dose cumulée reçue élevée. Une néphrotoxicité est survenue chez 15% des patients avec un délai de survenue moyen de 1 semaine et une incidence plus basse lors d'un traitement par kanamycine (9%) vs streptomycine (19%) et amikacine (19%) (16). Dans l'étude de Sagwa *et al.*, l'incidence de la perte auditive secondaire aux traitements de seconde ligne injectable est évaluée à 58% chez 353 patients traités pour une tuberculose MDR, (incidence de 75% lors d'un traitement par amikacine contre 56% lors d'un traitement par kanamycine (différence significative avec $p=0.01$)). Il n'y a pas d'information sur le délai de survenue ni sur le nombre d'arrêts pour ototoxicité (22). De Jager *et al.*, ont suivi 110 patients atteints de tuberculose et traités par traitement de seconde ligne injectable : 81% ont été traités par kanamycine, 6% par streptomycine, 1.8% par amikacine, et 10% par des associations. La durée moyenne de traitement était de 11.9 semaines et une perte auditive a été observée dans 21.3% des cas. Concernant la néphrotoxicité, une augmentation de 27 mol/L de créatininémie est survenue dans 16.8% de cas et une augmentation de 44 mol/L

dans 9.3% des cas, avec une association à la durée de traitement par aminosides. Il n'y avait pas d'information sur le délai d'apparition et le nombre d'arrêt pour effets indésirables (23). Dans une métaanalyse de 818 patients traités pour une tuberculose MDR, 98 patients ont eu une perte auditive (=12%), avec une imputabilité suspectée de la capréomycine et des aminosides. De même, une insuffisance rénale est survenue chez 9 patients (1.2% des cas), avec une imputabilité des mêmes molécules (17). L'étude de Shin *et al.* étudie les effets indésirables des traitements de 244 patients avec une tuberculose MDR. Une ototoxicité est survenue chez 15.6% des patients (n=38), avec un délai moyen de survenue de 6 mois et un arrêt de la molécule dans 34% des cas (1 pour capréomycine, 12 pour kanamycine). Une néphrotoxicité est survenue chez 9.8% des patients (n=24), avec un délai moyen de survenue de 4.8 mois, sans arrêt de traitement pour effet indésirable. Une hypokaliémie est survenue chez 33.2% des patients (n=81), avec un délai moyen de survenue de 4.8 mois et un arrêt de la molécule dans 7.4% des cas (6 pour capréomycine) et 1 tiers des patients a présenté une hypomagnésémie (aucun n'était symptomatique). La survenue d'effets indésirables est significativement associée à une mauvaise évolution (24).

A cela s'ajoutent les effets indésirables consécutifs à un traitement prolongé (8 mois pour tuberculose MDR selon les recommandations actuelles) par voie parentérale. Notre étude est la première décrivant les effets indésirables dus à la voie d'administration des aminosides dans la tuberculose résistante. Les injections sur cathéter par voie veineuse périphérique ou par PiccLine ou PAC nécessitent des soins infirmiers et du matériel spécifique. Ainsi, dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose est forte et les ressources faibles, le traitement injectable se fait par voie intramusculaire, avec les effets indésirables que cela entraîne (hématomes, douleurs...). Des études sont disponibles sur la fréquence des effets indésirables des cathéters dans d'autres pathologies. Une revue de la littérature sur le risque d'infection sur cathéter a été publiée en 2006 avec un risque le plus faible pour les voies veineuses périphériques (0.1%, 0.5/1000 cathéters jours) mais le nombre de pose de voies veineuses périphériques est très important (chez 25% des patients hospitalisés, représentant 25 millions de cathéters par an en France) ce qui augmente l'incidence de ces infections. Le risque est plus élevé pour les PiccLine, à 2.4% soit 2.1/1000 cathéters jour. Le délai moyen de survenue d'infection de PiccLine est de 10 jours. Les patients sont plus à risque s'ils ont un PiccLine pour nutrition parentérale que pour antibiothérapie prolongée intraveineuse. En cas de lumières multiples, le risque augmente (25). Pour les PAC, le taux d'infection varie entre 0.1 et 0.4/1000 cathéters jour. Le risque augmente en cas d'utilisation pour nutrition parentérale ou d'infection par le VIH. Le délai de survenue d'une infection sur PAC est entre 80 et 192 jours (26). Une

des autres complications majeures des voies intraveineuses est la maladie thromboembolique avec une incidence allant de 12 à 60% selon les études, (incidence augmentée dans les PiccLine, comparée aux voies veineuses centrales). Dans l'étude Sriskandajarah *et al.* (27), suivant une cohorte de 583 patients d'oncologie dont 346 avaient un PiccLine et 237 avaient un PAC, 5.6% (n=20) des patients porteurs d'un PiccLine et 1.7% (n=4) des patients porteurs d'un PAC ont développé une thrombose sur cathéter avec une différence significative ($p=0.003$). Dans une autre étude prospective traitant des complications de PiccLine en oncologie, l'incidence des complications était de 24.7% dont 11.7% de thromboses, 2.1% de septicémies, 4.8% d'infections locales et 2.4% d'occlusions (28). L'OMS émet l'hypothèse que si la toxicité est un facteur contre-indiquant l'utilisation d'un traitement par voie intraveineuse et que le bacille est sensible à une des molécules, on peut envisager une administration inhalée, en aérosol. Elle précise qu'aucune expérience sur l'utilisation en aérosol des agents injectables pour la tuberculose n'a été publiée et qu'il ne faut pas compter un aérosol d'aminoside comme l'un des 4 traitements de deuxième ligne efficace (5).

Les principaux avantages de l'antibiothérapie par voie inhalée dans ce contexte sont : l'augmentation de la concentration en antibiotique au site de l'infection, l'amélioration de la bactéricidie, la réduction de la nécessité de traitement intraveineux prolongé et donc la réduction de la toxicité systémique (29). Déjà dans les années 1940-1960 la streptomycine et la colimycine en aérosol étaient utilisées dans le traitement des infections pulmonaires (30,31). L'avancée majeure dans le traitement par aminosides par voie inhalée vient dans les années 1990, avec 2 essais qui prouvent l'efficacité de la tobramycine inhalée dans le traitement des pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Ceci aboutira à la reconnaissance de ce traitement en 1997 par la Food and Drug Administration (FDA) (32). Le premier article décrivant une administration d'amikacine par voie inhalée a été rédigé en 1987 (33). Actuellement, les aminosides par voie inhalée sont souvent utilisés contre le *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose (34–36) et la dilatation des bronches (32). Ils sont également utilisés dans les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (37). Des études ont été menées afin de prouver que la concentration sanguine en antibiotique était minime contre une forte concentration locale au niveau pulmonaire (38–40).

L'utilisation des aérosols d'amikacine dans les infections par mycobactéries non tuberculeuses a montré son efficacité *in vitro* et dans des modèles animaux ; une étude de phase II chez l'homme est en cours (35,41). Davis décrit 6 cas d'infection pulmonaire à *Mycobacterium avium complex* (MAC), traités par aérosols d'amikacine, en plus d'une antibiothérapie orale, à la dose de 15mg/kg/j pour des durées allant de 4 à 52 mois, avec 5 patients améliorés

cliniquement par ce traitement et qui ont négativé leur crachat (42). Olivier *et al.*, ont évalué en 2013 l'efficacité et la tolérance des aérosols d'amikacine dans le traitement des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses chez 20 patients (15 *Mycobacterium abscessus* dont 10 *M. abscessus* et 5 *M. abscessus subspecies massiliense* et 5 *M. avium complex* dont 4 *M. intracellulare* et 1 *M. avium*). Leur conclusion est que l'administration supplémentaire d'amikacine en aérosol associée au traitement standard augmenterait les chances de réussite thérapeutique de ces infections (43).

Concernant la tuberculose, une étude a montré l'efficacité des aérosols d'amikacine chez la souris (44). En pratique clinique, l'utilisation d'aérosols d'aminosides dans la tuberculose pulmonaire a été rapportée de nombreuses fois, dans la littérature « grise ». La première utilisation de la streptomycine par voie inhalée dans la tuberculose pulmonaire chez l'adulte fut rapportée en 1948 dans un journal italien (31), puis en 1950 chez des enfants (45). En 1977, une étude russe décrivait l'administration concomitante de streptomycine et d'isoniazide par voie inhalée dans la tuberculose résistante (46). Certains ont utilisé 3 molécules antituberculeuses par voie inhalée (47). D'autres ont associé néomycine et corticoïdes (48). Le taux de négativation était connu pour être deux fois plus élevé lors de l'ajout d'un traitement par aérosols de streptomycine (49). La streptomycine par voie inhalée est aussi efficace dans la tuberculose trachéo-bronchique (50) et dans les sténoses bronchiques dues à la tuberculose endobronchique (51). En 1995, une « thérapie de sauvetage » par aérosols de streptomycine a été utilisée chez un patient atteint d'une tuberculose grave multi-sensible. Une semaine après l'ajout de la streptomycine en aérosol (à 500mg dilué dans 8mL de bicarbonate à 1.4%, deux fois par jour), l'apyrexie et la négativation des crachats furent obtenues. Les lésions pulmonaires se sont améliorées sur la radiographie. Les aérosols ont été poursuivis pendant 1 mois. Par la suite, 3 cas similaires avaient été traités par cette même thérapie (52). Le premier cas décrit de tuberculose résistante traitée par aérosols d'aminoside est une femme japonaise de 44 ans, avec une résistance type MDR associée à une résistance à la streptomycine qui ne négativait pas ses crachats malgré 3 mois de traitement par kanamycine, cycloserine, éthionamide et levofloxacine. Devant des douleurs importantes au niveau des sites d'injections intramusculaires de kanamycine, un traitement par kanamycine inhalée a été débuté en janvier 1999 entraînant une disparition des bacilles dans ses crachats et une amélioration de la radiographie pulmonaire (53). Sacks *et al.* (54), en 2001, ont traité 19 patients par des aérosols de 80mg x 3/jour de kanamycine (si le bacille était sensible) ou de gentamicine, lorsqu'ils présentaient des crachats toujours positifs à 2 mois d'une thérapie bien conduite (7 cas de tuberculose sensibles et 12 cas de tuberculoses résistantes). La durée moyenne de traitement

par aérosols était de 58 jours. 68% des patients traités par aérosols ont négativé leur crachat (6/7 tuberculoses sensibles et 7/12 tuberculoses résistantes) avec une moyenne de délai de négativation de 23 jours. Ce délai était plus court que les patients d'un groupe contrôle (tuberculoses sensibles avec positivité des crachats après 2 mois d'un traitement bien conduit) sans aérosol. Le délai de négativation était plus long chez les patients atteints de tuberculose résistante et traités par aérosols (mais il n'y avait pas de groupe contrôle de tuberculoses résistantes). Dans notre service, un homme d'origine Tchétchène de 47 ans atteint de tuberculose MDR et résistante aux fluoroquinolones, a été traité par aérosols d'amikacine à 500mg deux fois par jour. La voie d'administration avait été switchée devant une insuffisance rénale survenue après 2 semaines d'amikacine administrée par voie intraveineuse. La fonction rénale s'est améliorée avec l'arrêt de l'administration d'amikacine par voie systémique et est restée stable durant toute la durée du traitement. Après 6 mois de traitements par aérosols, associé à une pentathérapie, un nouvel antibiogramme a été effectué devant la persistance de culture positive des crachats. Cet antibiogramme a révélé une mutation du type rrs, donc une résistance à l'amikacine. Les aérosols ont été arrêtés devant cette sélection de clones résistants XDR.

Les antibiotiques par voie inhalée sont préférablement administrés le soir pour un temps de demeure au sein du poumon plus long, en évitant toux et clairance mucociliaire (55). En effet, les aérosols d'amikacine peuvent entraîner des effets indésirables. Dans la littérature sont souvent rapportés : une modification du goût, une dysphonie et une irritation de la gorge (32). Dans une étude randomisée, le nombre d'effets indésirables était plus important dans le groupe placebo que dans le groupe traité par tobramycine inhalée (56). Les effets systémiques comme l'ototoxicité ou la néphrotoxicité n'ont jamais été décrits dans les essais cliniques de phase II ou III avec la tobramycine inhalée (56–61) mais une diminution de la filtration rénale (et de l'élimination de la molécule) peut entraîner un surdosage et des effets indésirables (62,63). 5 cas de néphrotoxicité due aux aérosols d'aminosides ont été décrits ; dans 2 cas, il n'y avait pas d'insuffisance rénale initiale (64,65), dans 1 cas la patiente présentait de nombreux autres facteurs de risque d'insuffisance rénale (l'âge, le diabète, le traitement antérieur par aminosides IV et actuel par vancomycine, furosémide, sepsis sévère, TDM avec injection de produit de contraste iodé, insuffisance rénale chronique antérieure) (66), dans 2 cas les patients avaient une prise concomitante d'autres traitements néphrotoxiques (67). Un cas d'ototoxicité et de néphrotoxicité a été décrit 2 semaines après l'initiation d'un traitement par aérosols de tobramycine ; la patiente présentait une insuffisance rénale antérieure et la prise concomitante

de médicament néphrotoxique (68). Deux cas d'ototoxicité ont été décrits après aérosols de tobramycine chez des patients insuffisants rénaux (69,70).

Sur les 6 cas décrits par Davis *et al.* d'infection à MAC traitées par amikacine à 15mg/kg/j en aérosols, une patiente a arrêté son traitement à 4 mois pour toux et difficultés d'administration et 2 patients ont présenté une candidose orale, sensible au fluconazole en bain de bouche. Les autres effets indésirables décrits étaient la toux et une modification de la voix. Aucun patient n'a présenté d'ototoxicité ou de néphrotoxicité malgré des durées de traitement prolongées (jusqu'à 52 mois) (42). Olivier *et al.*, décrit 23 cas d'infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses traitées par amikacine inhalée. Les posologies ont été introduites initialement à 250 mg (solution de 250 mg/mL de sulfate d'amikacine diluée dans 3 mL de solution NaCl) une fois par jour puis augmentées à 250 mg deux fois par jour après 2 semaines en absence de dysphonie, puis 500 mg deux fois par jour avec les mêmes conditions de tolérance. La posologie la plus fréquemment tolérée était de 250 mg / jour (50% des patients) puis 250 mg deux fois / jour (20%) et 250 mg 3 fois par semaine (15%). La dysphonie est l'effet indésirable le plus souvent rapporté mais elle régresse en espaçant les aérosols. Sept patients ont arrêté le traitement (35%) à cause d'effets indésirables : 2 pour ototoxicité (dont un qui a repris ensuite le traitement à une posologie plus faible), 2 pour hémoptysies, 1 pour insuffisance rénale (réversible), 1 pour dysphonie persistante, et 1 pour vertiges (43). Concernant les aérosols d'aminosides pour le traitement de la tuberculose, l'étude de Sacks ne rapporte aucun cas de perte auditive, de vertige ou d'acouphène durant le traitement (sur 19 patients ayant reçu de la kanamycine ou de la gentamicine en aérosols pendant une durée moyenne de 58 jours) (54).

Le choix des traitements est orienté par leur efficacité, leur prix et leur facilité d'administration. Nous avons montré que chez 4 patients sur 10 l'amikacine a été arrêté pour effet indésirable. Il y a eu en tout 10 effets indésirables dus au traitement par amikacine (dont 3 dus à la molécule et 7 à la voie d'administration). Le délai moyen de traitement est par conséquent bien inférieur à celui recommandé par l'OMS. Les limites de cette étude sont principalement le nombre restreint de patients, la méthodologie monocentrique et rétrospective. Mais ceci est à prendre en compte, en plus des difficultés d'utilisation de ces molécules et à mettre en parallèle à son efficacité prouvée depuis des décennies. Bien que l'alternative d'une administration par voie inhalée ait, dans notre centre, entraîné une résistance, ce champ doit être exploré.

Conclusion :

Au total, nous avons suivis 14 patients atteints de tuberculose multirésistante dans le service des Maladies Infectieuses de l'Hôpital Nord de Marseille entre janvier 2011 et décembre 2015. Dans cette cohorte, 10 patients ont reçu de l'amikacine uniquement par voie intraveineuse ou intramusculaire. Il y a eu 5 cas d'ototoxicité au cours du traitement (dont 3 cas imputables à l'amikacine et 2 cas possiblement imputables). Il y a eu 7 effets indésirables liés à la voie d'administration dont 2 lymphangites, une colonisation de PiccLine, une candidémie, une thrombose, un mésusage pour toxicomanie et des hématomes aux sites d'injection intramusculaire. Dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose MDR est élevée, le traitement de seconde ligne injectable ne peut être administré que par voie intramusculaire (coût de matériel et de soins infirmiers inférieur à un dispositif intraveineux), ce qui est douloureux et contraignant pour les patients, surtout sur de longues durées. Au total, 4 patients ont dû arrêter l'amikacine pour effets indésirables (ototoxicité (2 cas), thrombose et mésusage pour toxicomanie). La durée moyenne de traitement par amikacine administrée par voie intraveineuse est de 3.6 mois, donc bien inférieure aux 8 mois recommandés par l'OMS. La durée de traitement optimale fut atteinte chez seulement deux patients. Un patient a été traité par amikacine par voie intraveineuse pendant une courte période, puis l'amikacine a été administrée par voie inhalée, du fait d'une néphrotoxicité. Nos résultats ne sont pas en faveur de l'utilisation des molécules de seconde ligne injectables comme antituberculeux majeurs dans les tuberculoses MDR. Un traitement idéal associe une bonne efficacité, peu d'effets indésirables, une administration per-os, un faible coût et une disponibilité même en conditions socio-économiques défavorables. Ainsi, il faut d'une part réévaluer la nécessité d'une administration aussi longue des antituberculeux de seconde ligne injectable et, d'autre part, se tourner vers les anciennes molécules, antituberculeuses et antilépreuses.

Références :

1. OMS. OMS | Tuberculose. WHO website. World Health Organization; 2016;Aide-mémoire (mars 2016).
2. Lewandowski CM, Co-investigator N, Lewandowski CM. WHO Global tuberculosis report 2015. 2015;1:1689–99.
3. Fatima Ait Belghiti DA. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE EN 2013. 2015;434–40.
4. Robert J. Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Bull épidémiologique Hebd. 2015;24 mars:172–4.
5. World Health Organisation G. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2015.
6. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. Eur Respir J. 2013 Jul;42(1):156–68.
7. Jacobson Karen R., Tierney Dylan B., Jeon Christie Y., Mitnick Carole D. MMB. Treatment outcomes among patients with extremely drug resistant tuberculosis: systemic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010;51(1):6–14.
8. Garcia Rodriguez JA, Martin Luengo F, Saenz Gonzalez MC. Activity of amikacin against Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 1978 May;4(3):293–4.
9. Sanders WE, Hartwig C, Schneider N, Cacciatore R, Valdez H. Activity of amikacin against Mycobacteria in vitro and in murine tuberculosis. Tubercle. 1982 Sep;63(3):201–8.
10. Dooley KE, Mitnick CD, DeGroot MA, Obuku E, Belitsky V, Hamilton CD, et al. Old drugs, new purpose: Retooling existing drugs for optimized treatment of resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2012;55(4):572–81.
11. Caminero J a, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis. Elsevier Ltd; 2010;10(9):621–9.
12. Cambau E, Viveiros M, Machado D, Raskine L, Ritter C, Tortoli E, et al. Revisiting susceptibility testing in MDR-TB by a standardized quantitative phenotypic assessment in a European multicentre study. J Antimicrob Chemother. 2015;70(3):686–96.
13. Günther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Europe, 2010–2011. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):409–16.
14. Ahmad N, Javaid A, Sulaiman SA, Ming LC, Ahmad I, Khan AH. Resistance patterns, prevalence, and predictors of fluoroquinolones resistance in multidrug resistant tuberculosis patients. Braz J Infect Dis. Elsevier Editora Ltda; 2016;20(1):41–7.
15. Mitnick CD. New England Journal. 2014;2255–65.
16. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. Clin Infect Dis. 2004;38(11):1538–44.
17. Nathanson E, Gupta R, Huamani P, Leimane V, Pasechnikov AD, Tupasi TE, et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative. Int J Tuberc

- Lung Dis. 2004;8(11):1382–4.
18. Cnr-myрма A. Centre National de Référence des Mycobactéries et Rapport d ' activité pour l ' année 2013 Avril 2014.
 19. Seddon J a., Godfrey-Faussett P, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselning AC, Schaaf HS. Hearing loss in patients on treatment for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1277–86.
 20. Modongo C, Sobota RS, Kesenogile B, Ncube R, Sirugo G, Williams SM, et al. Successful MDR-TB treatment regimens including amikacin are associated with high rates of hearing loss. *BMC Infect Dis.* 2014;14:542.
 21. Sturdy A, Goodman A, Joś; RJ, Loyse A, O'Donoghue M, Kon OM, et al. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment in the UK: A study of injectable use and toxicity in practice. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(June):1815–20.
 22. Sagwa EL, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK. Comparing amikacin and kanamycin-induced hearing loss in multidrug-resistant tuberculosis treatment under programmatic conditions in a Namibian retrospective cohort. *BMC Pharmacol Toxicol. BMC Pharmacology and Toxicology;* 2015;16(1):36.
 23. De Jager R, Van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(April):622–7.
 24. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(12):1314–20.
 25. Chopra V, Ratz D, Kuhn L, Lopus T, Chenoweth C, Krein S. PICC-associated Bloodstream Infections: Prevalence, Patterns, and Predictors. *Am J Med. Elsevier Inc;* 2014;127(4):319–28.
 26. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Chauhan A, Lee S, Ghigo J-M, Almirante B, et al. Management of infections related to totally implantable venous-access ports: challenges and perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2014 Feb;14(2):146–59.
 27. Sriskandarajah P, Webb K, Chisholm D, Raobaikady R, Davis K, Pepper N, et al. Retrospective cohort analysis comparing the incidence of deep vein thromboses between peripherally-inserted and long-term skin tunneled venous catheters in hemato-oncology patients. *Thromb J;* 2015;13(1):21.
 28. Bertoglio S, Faccini B, Lalli L, Cafiero F, Bruzzi P. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients under chemotherapy: A prospective study on the incidence of complications and overall failures. *J Surg Oncol.* 2016 May;113(6):708–14.
 29. Hewer SL. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: what's new? *J R Soc Med.* 2012;105 Suppl:S19–24.
 30. PINO G, CONTERNO G, COLONGO PG. [CLINICAL OBSERVATIONS ON THE ACTIVITY OF AEROSOL COLIMYCIN AND OF ENDOBRONCHIAL INSTILLATIONS OF COLIMYCIN IN PATIENTS WITH PULMONARY SUPPURATIONS]. *Minerva Med.* 1963 Jul 21;54:2117–22.
 31. MICHELI M. Gli aerosol; aerosol di streptomycina nella tubercolosi polmonare. *Settim Med.* 1948 Feb;36(5-8):71–5.
 32. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled Antibiotics for Lower Airway Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):425–34.
 33. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to

- intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987 Oct;111(4):599–605.
34. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*. 2013;68(9):818–25.
 35. Waters V, Ratjen F. Inhaled liposomal amikacin. *Expert Rev Respir Med*. 2014 Aug;8(4):401–9.
 36. Campbell CT, McCaleb R, Manasco KB. New Inhaled Antimicrobial Formulations for Use in the Cystic Fibrosis Patient Population. *Ann Pharmacother*. 2016 Feb;50(2):133–40.
 37. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby J-J. Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–15.
 38. Goldstein I, Wallet F, Robert J, Becquemin M-H, Marquette C-H, Rouby J-J, et al. Lung Tissue Concentrations of Nebulized Amikacin during Mechanical Ventilation in Piglets with Healthy Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):171–5.
 39. Elman M, Goldstein I, Marquette CH, Wallet F, Lenaour G, Rouby JJ. Influence of lung aeration on pulmonary concentrations of nebulized and intravenous amikacin in ventilated piglets with severe bronchopneumonia. *Anesthesiology*. 2002;97(1):199–206.
 40. Luyt C-E, Clavel M, Guntupalli K, Johannigman J, Kennedy JI, Wood C, et al. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(6):R200.
 41. Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. *PLoS One*. 2014;9(9):e108703.
 42. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. *BMC Pulm Med*. 2007;7:2.
 43. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS, Bhattacharyya D, Fleshner M, Brewer CC, et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):30–5.
 44. Gonzalez-Juarrero M, Woolhiser LK, Brooks E, DeGroot MA, Lenaerts AJ. Mouse model for efficacy testing of antituberculosis agents via intrapulmonary delivery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3957–9.
 45. MILLER JB, ABRAMSON HA, RATNER B. Aerosol streptomycin treatment of advanced pulmonary tuberculosis in children. *Am J Dis Child*. 1950 Aug;80(2):207–37.
 46. Semenova E V. [Basis for the administration of streptomycin and isoniazid in ultrasonic aerosols in the treatment of intrathoracic tuberculosis]. *Antibiotiki*. 1977 May;22(5):469–71.
 47. KULIK NM. [AEROSOL THERAPY WITH THE USE OF 3 ANTITUBERCULAR AND ANTISPASMODIC PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS]. *Probl Tuberk*. 1964;42:48–52.
 48. DUMON G, PAYAN H, DUMON LEGRE, GABRIEL B, LAUGIER J. [LOCAL TREATMENT OF BRONCHIAL TUBERCULOSIS WITH NEOMYCIN AND CORTICOIDS COMBINED IN AEROSOLS]. *Marseille médical*. 1964;101:133–4.

49. Kulik NM. [Effect of the aerosol inhalations of some antibacterial preparations on the cocco bacterial flora of the respiratory tract in pulmonary tuberculosis]. *Antibiotiki*. 1976 Jun;21(6):549–52.
50. Rikimaru T. [Evaluation of aerosol therapy of streptomycin for tracheobronchial tuberculosis]. *Kekkaku*. 1994 Nov;69(11):733–8.
51. Rikimaru T, Oizumi K. [Aerosolized therapy with streptomycin and steroids in treatment of bronchial stenosis due to endobronchial tuberculosis]. *Kekkaku*. 1999 Dec;74(12):879–83.
52. Parola P, Brouqui P. Clinical and microbiological efficacy of adjunctive salvage therapy with inhaled aminoglycosides in a patient with refractory cavitary pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):1439.
53. Tsurutani J, Sohda H, Oka M, Kohno S. [A case of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. *Nihon Kokyūki Gakkai zasshi = J Japanese Respir Soc*. 2000 Aug;38(8):594–8.
54. Sacks L V, Pendle S, Orlovic D, Andre M, Popara M, Moore G, et al. Adjunctive salvage therapy with inhaled aminoglycosides for patients with persistent smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan;32(1):44–9.
55. Faurisson F, Delatour F, Jelazko P. A simple tool for monitoring nebulized amikacin treatments based on a single urine assay. *J Aerosol Med*. 2001;14(1):73–81.
56. Lenoir G, Antypkin YG, Miano A, Moretti P, Zanda M, Varoli G, et al. Efficacy, safety, and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Paediatr Drugs*. 2007;9 Suppl 1:11–20.
57. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):481–5.
58. Hennig S, McKay K, Vidmar S, O'Brien K, Stacey S, Cheney J, et al. Safety of inhaled (Tobi®) and intravenous tobramycin in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. European Cystic Fibrosis Society.; 2014;13(4):428–34.
59. Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct;32(4):314–27.
60. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002 Sep;20(3):658–64.
61. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(3):CD001021.
62. de Velde F, Emonts M, Verbruggen S, van der Sijs H. High tobramycin serum concentrations after tobramycin inhalation in a child with renal failure. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3163–4.
63. Kahler DA, Schowengerdt KO, Fricker FJ, Mansfield M, Visner GA, Faro A. Toxic serum trough concentrations after administration of nebulized tobramycin. *Pharmacotherapy*. 2003;23(4):543–5.
64. Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Nov;34(5):375–7.
65. Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, Calabria ER, Ruiz JC, de Francisco ALM, et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Nephrol*. 2006 Dec;66(6):464–7.

66. Cannella CA, Wilkinson ST. Acute renal failure associated with inhaled tobramycin. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Oct 1;63(19):1858–61.
67. Laporta R, Ussetti P CM. Renal toxicity due to inhaled tobramycin in lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant.* 2006;May;25(5):608.
68. Ahya VN, Doyle AM, Mendez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, et al. Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. *J Hear Lung Transplant.* 2005;24(7):932–5.
69. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrell CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2004;Sep;79(9):185–91.
70. Patatanian L. Inhaled tobramycin-associated hearing loss in an adolescent with renal failure. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Mar;25(3):276–8.

Annexes

Annexe 1 : Tableau 4 : Antibiogrammes phénotypiques et génotypiques des 10 patients MDR ou XDR traités par amikacine intraveineux.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Genre	F	F	M	F	M	M	M	F	F	F
Année de naissance	1972	1952	1963	1980	1951	1983	1953	1989	1948	1989
Date du prélèvement	23/04/2015	07/05/2015	25/02/2015	12/06/2015	10/07/2014	26/05/2014	22/04/2014	27/03/2013	19/01/2011	08/02/2013
Antibiogramme phénotypique			ND						ND	
Isoniazide	R	R		R	R	R	R	R		R
Rifampicine	R	R		R	R	R	R	R		R
Ethambutol	R	R		S	R	R	R	R		R
Pyrazinamide	S	R		R	R	ND	ND	S		R
Streptomycine	S	S		R	R	R	R	R		ND
Amikacine	S	S		S	S	S	S	S		R
Kanamycine	S	S		S	S	S	R	S		R
Capréomycine	S	S		S	S	S	S	S		R
Ofloxacine	S	S		S	S	S	R	S		R
Moxifloxacine	S	S		S	S	S	R	S		R
PAS	ND	ND		S	S	S	S	I		R
Linézolide	ND	ND		S	S	S	S	S		S
Prothionamide / Ethio	S	S		R	S	R	ND	R		R
Cycloserine	ND	ND		R	R	S	ND	S		R
Antibiogramme génotypique										
RIF / mut rpoB	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui	NR	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui
INH / mut katG	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui	NR	R / oui	R / oui	R / oui	R / oui
EMB / mut embB	Inint / non	Inint / non	ND	R / oui	R / oui	NR	Inint / non	R / oui	Inint / non	R / oui

PZA / mut pnca	S/non	R / oui	ND	R / oui	R / oui	NR	S / non	R / oui	R / oui	R / oui
Ethio-INH / mut inhA	non	non	non	non	non	NR	S / non	Non	R / oui	non
Ethio / mut ethA	ND	S/ non	ND	R / oui	R / oui	non	S / non	R / oui	non	R / oui
mut ethR	ND	S/ non	ND	non	non	non	S / non	Non	non	non
FQ / mut gyrA	S/non	S / non	R / oui	S / non	R / oui	R / oui				
mut gyrA	S/non	S / non	S / non	S / non	S / non	non	non	Non	R / oui	R / oui
mut gyrB	S/non	S / non	S / non	S / non	S / non	non	non	Non	non	non
Aminosides / mut rrs	S/non	S / non	S / non	S / non	S / non	NR	S / non	S / non	S / non	R / oui
Conclusion	MDR	MDR	MDR	MDR	MDR	MDR	MDR + FQ R	MDR	MDR + FQ R	XDR

R = résistant, S = sensible, ND = données non disponibles. Inint = sensibilité ou résistance ininterprétable. Mut = mutation.
MDR = multi drug resistant, XDR = extensively drug resistant

Annexe 2 : Fiche de recueil d'informations.

Fanny Quénard Interne Médecine Générale, Maladies Infectieuses et Tropicales
Pr Brouqui Philippe chef de service MIT Nord

Thèse de médecine : Place de l'amikacine et des aminosides dans le traitement de la tuberculose résistante.

Recueil d'informations : patient sous amikacine par voie intraveineuse :

Administratif / Informations générales

Nom

Prénom

N° dossier

Sexe

Date de naissance / /

Age

Pays de naissance

En France depuis

Antécédent d'incarcération oui / non

Antécédents

Tabac oui / non

Alcool oui / non

Antécédent de pathologie pulmonaire (autre que tuberculose) oui / non

Lequel

Insuffisance rénale oui / non

Cause

Troubles de l'audition oui / non

Cause

VIH oui / non

Déficit immunitaire autre oui / non

Cancer oui / non

Diabète oui / non

Alcoolisme chronique oui / non

Traitements immunomodulateurs oui / non

Traitement en cours : / / / / / / / /

Antécédent de tuberculose

Année

Pays

Résistance oui / non

Type

Traitements utilisés

-
-
-
-
-
-
-

Durée de traitement globale

Arrêt précoce du traitement oui / non

Cause

Effets indésirables des traitements oui / non

N°1 : Quelle molécule

Quel effet
Quel délai de survenue
N°2 : Quelle molécule
Quel effet
Quel délai de survenue

Evolution

Tuberculose actuelle

Date de diagnostic = 1° crachat positif

Poids initial

BMI

Symptômes respiratoires oui / non
Type : Toux oui / non
Dyspnée oui / non
Hémoptysie oui / non
Crépitants oui / non
1 champ oui / non
2 champs oui / non

Durée

Score radiologique selon Ralph *et al.* (proportion de poumon atteint + 40 si caverne) :

Proportion de poumon atteint

Présence de caverne oui / non

Nombre de caverne

Miliaire oui / non

CRP initiale :

Hémoglobine initiale :

Passage en réanimation à cause tuberculose oui / non

Résistance à la Rifampicine au test rapide oui / non

Antibiogramme définitif : Résistance à / / / / /

Traitement instauré / temps-durée :

-
-
-
-
-
-
-
-
-

Durée de traitement par molécule injectable : mois

Arrêt précoce oui / non

Arrêt pour effet indésirable oui / non

Durée de traitement total : mois

Durée d'hospitalisation

Evaluation efficacité :

Date 3° BAAR négatifs au direct

Délais de négativation des crachats :

Date 1° culture négative

Evaluation M2 :

Poids

Poids M2-poids début de traitement =

BMI

Différence

CRP

Hémoglobine
 Symptômes respiratoires
 Score radiologique
Evaluation M6 :

Poids
 Poids M6-poids début de traitement =
 BMI
 Différence

CRP
 Hémoglobine
 Symptômes respiratoires
 Score radiologique

Evaluation effets indésirables :

Test auditif initial :

Créatinine initiale + clairance MDRD :

Ionogramme initiale : Na /K /Cl /Mg

Effets indésirables :

Auditif	oui	/	non			
	Type					
	Délais de survenu					
	Imputabilité de l'Amikacine	oui	/	non		
Rénal	oui	/	non			
	Délai de survenu					
	Imputabilité de l'Amikacine	oui	/	non		
Ionique	oui	/	non			
	Type					
	Délai de survenu					
	Imputabilité de l'Amikacine	oui	/	non		

Type de voie/cathéter utilisé :

Injection intra-musculaire	oui	/	non			
	Effet indésirable : hématome, douleur ...	oui	/	non		
VVP	oui	/	non			
	Nombre de changement en tout					
	Infection : oui	/	non			
	Type : Colonisation	/Infection de cathéter		/Bactériémie	/EI	
	Germe					
	Délai d'apparition					
	Thrombose : oui	/	non			
	Type					
	Délai d'apparition					
PICC	oui	/	non			
	Date de pose					
	Type					
	Date de retrait					
	Cause de retrait					
	Infection : oui	/	non			
	Type : Colonisation	/Infection de cathéter		/Bactériémie	/EI	
	Germe					
	Délai d'apparition					
	Thrombose : oui	/	non			
	Type					
	Délai d'apparition					
PAC	oui	/	non			
	Date de pose					
	Type					
	Date de retrait					
	Cause de retrait					
	Infection : oui	/	non			

Type : Colonisation /Infection de cathéter /Bactériémie /EI
Germe
Délai d'apparition
Thrombose : oui / non
Type
Délai d'apparition

Audiogramme final

Créatinine finale + clairance MDRD

Ionogramme finale : Na /K /Cl /Mg

Abbreviations

AMK : Amikacine

BAAR : Baccille Acido-Alcool Résistant

BK : Bacille de Koch

Cl : Chlore

CNR : Centre National de Référence

CRP : C Reactive Protein

FDA : Food and Drug Administration

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

K : Potassium

MAC : Mycobacterium avium complex

MDR : Multi Drug Resistant

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

Mg : Magnésium

Max : Maximum

Min : Minimum

Na : Sodium

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAC : Port-a-Cath

PICC : Peripherally Inserted Central Catheter

PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

R : Résistant

S : Sensible

SDF : Sans Domicile Fixe

TDM : Tomodensitométrie

URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VVP : Voie Veineuse Périphérique

XDR : Extensively Drug Resistant

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé :

Introduction : La tuberculose résistante, notamment MDR (multi drug resistant) ou XDR (extensively drug resistant), est un problème majeur de santé publique par son incidence croissante et sa difficulté de traitement (50% de guérison pour les tuberculoses MDR). Les aminosides font partie intégrante du traitement des tuberculoses résistantes mais les effets indésirables liés à la molécule et à sa voie d'administration parentérale sont nombreux.

Matériel et méthode : Cette étude descriptive, rétrospective et monocentrique avait pour objectif principal de mettre en évidence le nombre d'effets indésirables de l'amikacine et de la voie d'administration dans une cohorte de 10 patients traités par cette molécule pour une tuberculose MDR ou XDR, avec une sensibilité conservée à l'amikacine. L'objectif secondaire était de comparer la durée moyenne de traitement par amikacine dans cette cohorte à celle recommandée actuellement.

Résultats : Sur les 10 patients ayant reçu de l'amikacine par voie parentérale exclusivement, il y a eu 5 cas d'ototoxicité au cours du traitement (dont 3 cas imputables à l'amikacine et 2 cas possiblement imputables à l'amikacine) et 7 effets indésirables liés à la voie d'administration. Le traitement par amikacine a été arrêté pour effet indésirable dans 4 cas. La durée moyenne de traitement par amikacine a été de 3,6 mois (vs 8 mois dans les recommandations actuelles).

Discussion : L'efficacité des aminosides contre *Mycobacterium tuberculosis* est conservée, même en cas de bacille MDR. L'incidence de l'ototoxicité due aux traitements de seconde ligne injectables, dans le traitement des tuberculoses MDR, varie de 10 à 62% selon les études, et l'incidence de la néphrotoxicité est de 1.2 et 16.8%. A cela s'ajoute le risque d'infection et de thrombose sur voies veineuses. De plus, dans de nombreux pays où l'incidence de la tuberculose MDR est élevée, le traitement se fait par voie intramusculaire, ce qui est douloureux et contraignant pour les patients. Devant ce nombre élevé d'effets indésirables et la difficulté de maintenir le traitement sur la durée recommandée, il est nécessaire de réévaluer la place des aminosides dans le traitement des tuberculoses MDR.

Mots-clés :

Tuberculose ; *Mycobacterium tuberculosis* ; MDR ; XDR ; aminosides ; amikacine ; traitement de seconde ligne injectable ; effets indésirables ; voie veineuse ; aérosols d'aminosides.