



PHRC inter-régional « BIGG » : Bartonellose et Injection intra-Ganglionnaire de Gentamicine

Intérêt d'une injection intra-ganglionnaire de gentamicine dans le traitement des formes ganglionnaires suppurées de maladie des griffes du chat : étude contrôlée randomisée en double aveugle

G Martin-Blondel, MD, PhD

Maladies Infectieuses, CHU de Toulouse (Pr Marchou, Pr Delobel)

Maladie des griffes du chat

- Formes compliquées avec adénites suppurées trainantes nécessitant des aspirations répétées voire un geste chirurgical
- Attitude du service devant une MGC avec adénite suppurée:
 - Ponction/aspiration ganglionnaire diagnostique et thérapeutique + Azithro.
 - \pm injection intra-ganglionnaire de 40 mg de gentamicine (1 mL)
- Etude rétrospective

51 adénites suppurées PCR+

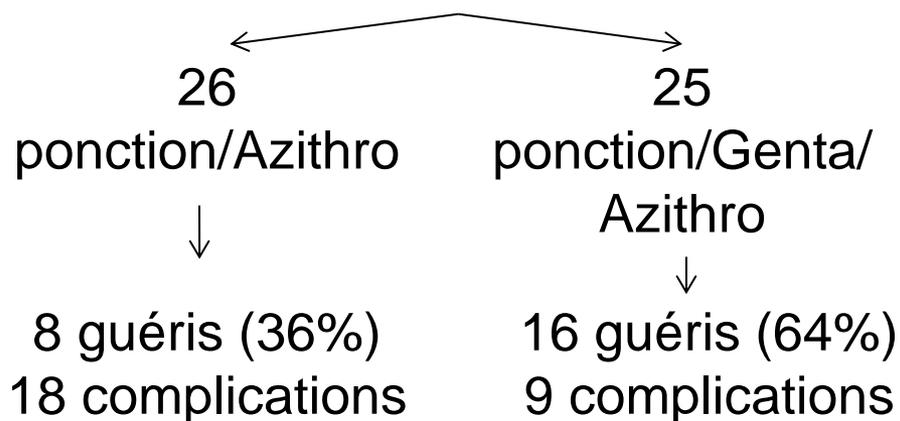


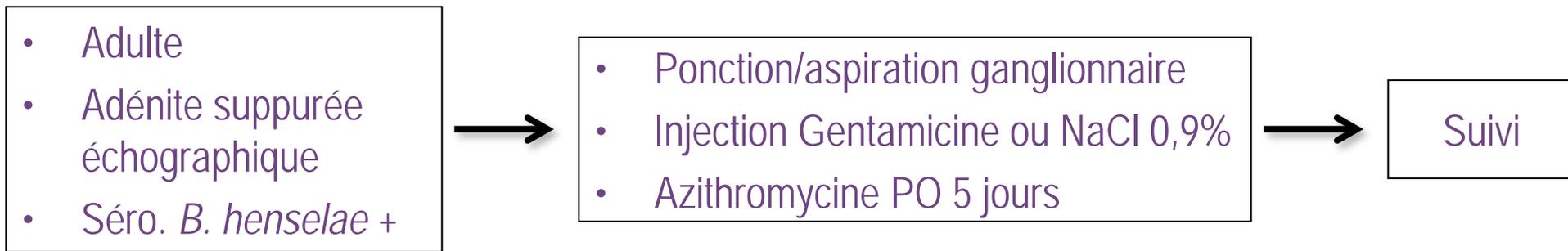
Table 3 Variables related to cure without complications: multivariate analysis

	OR	95 % CI	<i>p</i>
Time from onset of symptoms to diagnosis (days) ^a			
<15	Reference	–	–
15–24	3.02	0.41–22.27	0.28
25–40	0.98	0.12–7.97	0.98
≥ 41	6.72	0.76–59.67	0.08
Intra-nodal injection of gentamicin	3.84	0.95–15.56	0.06

Hypothèse et schéma de la recherche

- Traitement combiné ponction/aspiration + injection intra-ganglionnaire de gentamicine et azithromycine orale améliore le pronostic de la MGC avec adénite suppurée comparé au traitement de référence (ponction/aspiration et azithromycine orale)
- Etude clinique de supériorité, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle
 - 15 centres, 36 mois
 - Nombre de patients nécessaire estimé: 96 patients, 48 par groupe
 - Durée: Suivi 1 mois; durée totale de l'étude 37 mois

Stratégie / Procédure



	Pré inclusion J-7/J0*	Inclusion J0*	Visite J7±1	Visite J14±2	Visite J21±2	Visite J28±2
Consentement éclairé		✓				
Examen clinique	✓		✓	✓	✓	✓
Bilan biologique	✓		✓			
Echographie	✓					✓
Ponction et administration du traitement		✓**				
Recherche des EI		✓	✓	✓	✓	✓

* Visites de pré-inclusion et inclusion peuvent être groupées si le patient estime avoir eu un temps de réflexion suffisant

**En cas d'échec de ponction, une deuxième tentative pourra être programmée dans les 5 à 7 jours ouvrés suivant la première

Objectif et critère de jugement principal

- Objectif principal : Comparer l'effet d'une injection intra-ganglionnaire de gentamicine versus placebo sur l'évolution à 28 jours de patients ayant une MGC avec adénite suppurée traitée par ponction/aspiration et azithromycine par voie orale.
- Critère de jugement principal : Fréquence de l'évolution favorable à J28 sous la forme d'un critère combiné:
 - Réduction de $\geq 80\%$ par rapport à J0 du volume de l'adénite mesurée par échographie
 - Et pas de nécessité de ponctions évacuatrices supplémentaires après la visite de J7 (2^{ème} ponction possible à J7)
 - Et pas de nécessité d'une excision/incision chirurgicale de l'adénite

Critères de jugement secondaires

- % de réduction entre J0 et J28 du volume de l'adénite mesurée par échographie
- % de réduction entre J0, J7 et J28 de la douleur liée à l'adénite
- % de patients ayant une fistulisation cutanée de l'adénite prolongée > 7 jours et > 28 jours
- % de patients ayant nécessité des ponctions évacuatrices supplémentaires
- Nombre de ponctions évacuatrices supplémentaires par patient
- % de patients ayant nécessité une excision ou une incision chirurgicale
- % de réduction du taux sérique de C réactive protéine entre J0 et J7
- Sécurité de l'injection intra-ganglionnaire de gentamicine ou de placebo
- Profil génotypique de résistance de *B. henselae* aux macrolides et aux aminosides

Retombées attendues

- Amélioration du pronostic des MGC avec adénite suppurée:
 - Réduction de la taille de l'adénite
 - Réduction du nombre de ponctions/aspirations nécessaires
 - Réduction du nombre de prise en charge chirurgicale

Merci aux investigateurs:

- A. Debard, D. Dubois, P. Delobel (Toulouse)
- F. Busato (Tarbes)
- V. Gaborieau (Pau)
- L. Colombain (Perpignan)
- S. Sire (Cahors)
- M. Delavaissiere (Montauban)
- S. Khatibi (Castres)
- B. Guérin (Rodez)
- S. Arista (Auch)
- M.A. Laffont (Albi)
- F. Ader (Lyon)
- E. Lazaro, F. Bonnet, M. Dupon (Bordeaux)
- D. Morquin (Montpellier)
- C. Lechiche (Nimes)
- P. Weinbreck (Limoges)

Rationnel

- Maladie des griffes du chat (MGC)
 - Adénite à *Bartonella henselae*
 - Formes compliquées avec adénites suppurées trainantes nécessitant des aspirations répétées voire un geste chirurgical
 - Place de l'antibiothérapie débattue
 - Rôle de la bactérie?
 - Antibiotiques bactériostatiques sauf les aminosides
 - Ponction/aspiration et azithromycine orale



Edouard, Med Mal Inf 2010, 40, 319
Musso, JAC 1995, 36, 101
Bass, Ped Inf Dis J 1998, 17, 447

Critères de recrutement

Inclusion

- Adulte (> 15 ans en discussion...)
- Consentement éclairé
- Forme ganglionnaire suppurée de MGC
 - Adénite suppurée confirmée par échographie
 - Sérologie *B. henselae* positive en IgG et/ou IgM
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Non inclusion

- Adénite suppurée d'une autre étiologie qu'une MGC, MGC avec adénite non suppurée, MGC avec adénite d'emblée fistulisée
- Bartonellose systémique
- Contre-indication ponction, azithromycine ou aminosides
- Immunodépression (sauf diabète)
- Femme enceinte, allaitante
- Patient prenant un traitement interdit à l'étude
- Régime de protection juridique des majeurs

Objectifs et critères secondaires

- Objectifs secondaires :
 - *Effet injection intra-ganglionnaire de gentamicine versus placebo sur :*
 - *L'évolution échographique du volume de l'adénopathie entre J0 et J28*
 - *L'évolution de la douleur mesurée par échelle visuelle analogique*
 - *La durée de fistulisation cutanée de l'adénite*
 - *La nécessité de ponctions évacuatrices supplémentaires*
 - *La nécessité d'une excision ou une incision chirurgicale*
 - *L'évolution du taux sérique de C réactive protéine entre J0 et J7*
 - *Profil génotypique de résistance de B. henselae*
 - *Sécurité de l'injection intra-ganglionnaire de gentamicine ou de placebo*

Profil génotypique de résistance de *B. henselae* aux macrolides et aux aminosides

- Génotypage de résistance aux macrolides et à la gentamicine des espèces de *Bartonella*
- Régions ADN:
 - Résistance à l'azithromycine:
 - région nucléotidique 2058/2059 du gène de l'ARNr 23S
 - région nucléotidique 2611 du gène de l'ARNr 23S
 - protéine ribosomale L4, résidus 71 à 75
 - Résistance à la gentamicine:
 - région nucléotidique 1408 de l'ARNr 16S

Dr Damien Dubois, Laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse

Traitements associés

- **Autorisés:**
 - Antalgiques de palier adapté au niveau de douleur
- **Interdits:**
 - Antibiothérapie systémique (macrolide autre que l'azithromycine, tétracycline, fluoroquinolone, rifampicine ou aminoside)
 - Interactions significatives avec l'azithromycine : ergotamine, dihydroergotamine, bepridil, cisapride, pimozide, mizolastine, colchicine.
 - AINS et/ou de corticostéroïdes
 - Répétition des injections intra-ganglionnaires de gentamicine ou d'un autre antibiotique