



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2016

THESE n° 31

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2016 par
Mlle GUIGON Laurène

Née le 24/04/1992

A Roanne (42)

Les traitements antibiotiques inhalés dans le cadre de la mucoviscidose

JURY

M. LAURENT Frédéric, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Mme DOLEANS JORDHEIM Anne, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier
Mme HAMDI-DEGOBERT Ghania, Maître de Conférences
Mme TRISTAN Anne, Maître de Conférences - Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Germain GILLET
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)

Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

TABLES DES MATIERES

Remerciements	12
Liste des Tableaux	13
Liste des Figures	15
Liste des Abréviations	19
Introduction	21
Partie I : La mucoviscidose	23
1. Epidémiologie	24
2. Génétique	25
2.1. Le gène.....	25
2.2. Les mutations.....	27
2.3. Transmission de la mutation.....	29
3. Description clinique	30
3.1. Atteintes respiratoires	30
3.1.1. Physiopathologie des atteintes respiratoires.....	30
3.1.2. Réactions inflammatoires	34
3.1.3. Infections bronchopulmonaires	34
3.1.4. Manifestations respiratoires.....	35
3.2. Manifestations digestives	36
3.2.1. Le reflux gastro-oesophagien.....	36
3.2.2. Manifestations intestinales.....	37
3.2.3. Manifestations hépato-biliaires	38
3.2.4. Manifestations pancréatiques	39
3.2.4.1. Insuffisance pancréatique exocrine.....	39
3.2.4.2. Insuffisance pancréatique endocrine	39
3.3. Manifestations génitales.....	40
3.4. Manifestations ostéoarticulaires	41
3.5. Manifestations diverses.....	41

4. Diagnostic et dépistage	42
4.1. Diagnostic anténatal	42
4.1.1. Chez la famille	42
4.1.2. Chez le fœtus	42
4.2. Diagnostic sur dépistage néonatal	43
4.3. Dépistage sur signes cliniques	45
5. Les centres de prise en charge	46
5.1. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose	46
5.2. Les Centres de Référence Maladies Rares	47
6. Traitements.....	47
6.1. Recommandations générales	47
6.2. Prise en charge métabolique	48
6.2.1. Les extraits pancréatiques	48
6.2.2. Prise en charge du diabète.....	49
6.2.3. Acide ursodésoxycholique	49
6.3. Prise en charge nutritionnelle.....	50
6.3.1. Surveillance et évaluation	50
6.3.2. Supplémentation vitaminique.....	50
6.3.3. Minéraux et oligo-éléments.....	52
6.4. Prise en charge des complications digestives	53
6.5. Prise en charge psychologique	53
6.6. Vaccinations.....	54
6.7. Traitements des affections respiratoires	54
6.7.1. Surveillance et évaluation	54
6.7.2. Kinésithérapie respiratoire.....	55
6.7.3. L'aérosolthérapie	56
6.7.3.1. Les bronchodilatateurs	58
6.7.3.2. Les mucomodificateurs.....	58
6.7.3.3. Les anti-inflammatoires	59
6.7.4. Antibiothérapie par voie générale	60
6.7.4.1. Traitement de <i>Staphylococcus aureus</i>	60
6.7.4.2. Traitement de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
6.7.5. Antibiothérapie par voie inhalée	64
6.7.6. La transplantation pulmonaire.....	64

Partie II : Les aérosols.....	65
1. Généralités.....	66
2. Physique des aérosols	67
2.1. La taille des particules.....	67
2.2. Le dépôt des aérosols	70
2.2.1. L'impaction.....	70
2.2.2. La sédimentation.....	71
2.2.3. La diffusion.....	71
3. Les différents inhalateurs	72
3.1. Les aérosols doseurs.....	72
3.1.1. Les aérosols doseurs pressurisés	73
3.1.2. Les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés.....	75
3.1.3. Avantages et inconvénients des aérosols doseurs.....	76
3.1.4. Les chambres d'inhalation	78
3.1.4.1. Principe.....	78
3.1.4.2. Les différents types de chambre d'inhalation	79
3.1.5. Avantages et inconvénients des chambres d'inhalation.....	82
3.1.6. Précautions à prendre.....	84
3.2. Les inhalateurs de poudre sèche ou Dry Powder Inhalers (DPI).....	84
3.2.1. Formulation.....	84
3.2.2. Mécanisme.....	85
3.2.3. Classification	87
3.2.3.1. DPI de faible résistance interne	89
3.2.3.2. DPI de résistance interne moyenne.....	89
3.2.3.3. DPI de forte résistance interne	89
3.2.4. Avantages et inconvénients des DPI	90
3.3. Les nébuliseurs	92
3.3.1. Les nébuliseurs pneumatiques.....	94
3.3.1.1. Les nébuliseurs pneumatiques à simple effet venturi	94
3.3.1.2. Les nébuliseurs pneumatiques à double effet venturi	96
3.3.1.3. Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques	99
3.3.2. Les nébuliseurs ultrasoniques.....	100
3.3.3. Les nébuliseurs à tamis	101
3.3.3.1. Les nébuliseurs à tamis fixe	102
3.3.3.2. Les nébuliseurs à tamis vibrant	103
3.3.4. Les nébuliseurs soniques.....	105
3.3.5. Avantages et inconvénients des nébuliseurs	106

3.3.6.	Choix d'un système de nébulisation	108
3.3.7.	Choix de l'interface	109
Partie III : Les antibiotiques inhalés dans la mucoviscidose.....		111
1.	La tobramycine.....	113
1.1.	TOBI® Podhaler : tobramycine sous forme de poudre sèche pour inhalation.....	114
1.1.1.	Efficacité.....	114
1.1.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS).....	115
1.1.1.2.	Évolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	116
1.1.1.3.	Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires	117
1.1.2.	Sécurité et tolérance.....	117
1.1.3.	Commodité	118
1.2.	TOBI® : tobramycine sous forme de solution pour inhalation.....	118
1.2.1.	Efficacité.....	119
1.2.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS).....	120
1.2.1.2.	Évolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	122
1.2.1.3.	Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et hospitalisation pour raisons respiratoires	124
1.2.2.	Sécurité et tolérance.....	125
1.2.3.	Commodité	127
1.2.3.1.	Temps d'administration.....	127
1.2.3.2.	Satisfaction des patients.....	127
1.3.	Tobramycine sous forme de poudre pour inhalation sino-nasale	129
2.	La colistine	132
2.1.	Colobreathe® : colistine sous forme de poudre sèche pour inhalation.....	133
2.1.1.	Efficacité.....	133
2.1.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde.....	134
2.1.1.2.	Évolution de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	134
2.1.2.	Sécurité et tolérance.....	135
2.1.3.	Commodité	135
2.1.3.1.	Satisfaction des patients.....	135
2.1.3.2.	Temps d'administration.....	136
2.2.	Colimycine® : la colistine sous forme de solution pour inhalation	137
2.2.1.	Efficacité.....	137

2.2.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde.....	137
2.2.1.2.	Évolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	138
2.2.2.	Sécurité et tolérance.....	138
2.2.3.	Innovation	139
3.	L'aztréonam	142
3.1.	Efficacité	142
3.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde.....	143
3.1.2.	Évolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	146
3.1.3.	Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels.....	148
3.2.	Sécurité et tolérance.....	150
3.3.	Satisfaction des patients.....	152
4.	La lévofloxacine.....	156
4.1.	Efficacité	157
4.1.1.	Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde.....	157
4.1.2.	Évolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	158
4.1.3.	Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires.....	160
4.2.	Sécurité et tolérance.....	160
4.3.	Commodité	162
5.	L'amikacine	163
5.1.	Efficacité	164
5.1.1.	Évolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde.....	165
5.1.2.	Évolution de la densité à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI).....	166
5.1.3.	Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires.....	166
5.2.	Sécurité et tolérance.....	167
5.3.	Commodité	167
6.	Les autres molécules en développement	168
6.1.	La vancomycine	168
6.1.1.	La vancomycine sous forme de poudre sèche pour inhalation.....	168
6.1.2.	La vancomycine sous forme de solution pour inhalation	168
6.2.	La ciprofloxacine	169
6.3.	La gentamicine.....	170

6.4. La fosfomycine associée à la tobramycine.....	171
6.5. D'autres pistes... ..	171
CONCLUSION	172
Bibliographie	174
Annexes.....	189
Serment de Galien	194

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes remerciements tout particuliers et ma reconnaissance la plus profonde :

À M. Frédéric LAURENT qui me fait l'honneur de présider mon jury.

À Mme Anne DOLEANS-JORDHEIM, qui m'a aidée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils judicieux et votre patience qui m'auront permis de mener à bien ce projet.

À Mme Ghania HAMDY-DEGOBERT pour avoir examiné et corrigé une partie de ma thèse, et pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

À Mme Anne TRISTAN qui a bien voulu faire partie de mon jury.

Au personnel du CRCM pédiatrique de Bron, pour avoir pris le temps de répondre aux questionnaires.

À Didier, qui a pris le temps de relire mon travail, et à Pascale. Merci de m'avoir mise sur les rails de la bonne manière.

À toute l'équipe de Riorges, Mme LEDUC, Stéphanie, Aurélie, Françoise et Mary-Céleste pour m'avoir épaulée tout au long de mes stages en officine.

À tous les pharmaciens qui m'ont apporté leur savoir, en particulier Florence BARRAS, qui m'a suivie (ou plutôt que je suis) depuis le début de mes études. Merci pour ta patience et ta confiance.

À mes amies de fac, en particulier Lucie, Claire, Florence, Tiphonie, Marlène et Marlène, sans qui rien n'aurait été pareil ces dernières années.

À Valériane, ma copine d'aventure et ma binôme de toujours. Merci pour tous ces moments partagés, et pour ceux à venir.

À tous mes amis, qui se reconnaîtront. Merci d'être là depuis si longtemps.

À ma famille ; à mes parents pour leur amour, leur patience et leur soutien tout au long de mes études, à mes frères pour tout ce temps passé en coloc', et à ma sœur pour son amour, sa force et son soutien infaillible. Merci également à mes grands-parents qui ont su être là à tout moment, et à tous ceux qui ont suivi ce projet de près ou de loin.

Et pour finir, à Joan, qui a su m'épauler et me soutenir depuis le début de mes études. Merci pour ton amour, ta patience, ton soutien inconditionnel et ton sens de l'humour qui m'ont souvent bien aidée, dans les bons comme dans les mauvais moments.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spécialités utilisées pour le traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine	48
Tableau 2 : Spécialités disponibles pour le traitement de l'atteinte hépatobiliaire	49
Tableau 3 : Recommandations concernant la supplémentation vitaminique chez le patient MV	51
Tableau 4 : Spécialités disponibles pour la supplémentation en oligo-éléments	52
Tableau 5 : Principales molécules administrées par voie inhalée ayant l'AMM	57
Tableau 6 : Les principaux antibiotiques anti- <i>Staphylococcus aureus</i>	61
Tableau 7 : Les principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63
Tableau 8 : Définitions des termes utilisés pour caractériser les aérosols	66
Tableau 9 : Les avantages et les inconvénients des aérosols doseurs	77
Tableau 10 : Caractéristiques générales des chambres d'inhalation commercialisées en France en 2013	80
Tableau 11 : Avantages et inconvénients des aérosols doseurs accompagnés d'une chambre d'inhalation	83
Tableau 12 : Classification des DPI selon leur résistance interne	88
Tableau 13 : Avantages et inconvénients des inhalateurs de poudre sèche	91
Tableau 14 : Les doses de médicaments disponibles selon les modes d'administration.....	92
Tableau 15 : Les différents types de nébuliseurs disponibles pour la mucoviscidose	93
Tableau 16 : Avantages et inconvénients des nébuliseurs.....	107
Tableau 17 : Mise en place de nouvelles antibiothérapies	124
Tableau 18 : Utilisation d'antibiotiques anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> supplémentaires	125
Tableau 19 : Évaluation de la sécurité et de la tolérance de la TIS au cours des études	126
Tableau 20 : Evaluation de la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement	128
Tableau 21 : Résumé des données concernant la tobramycine.....	130
Tableau 22 : Résumé des données concernant la colistine.....	140
Tableau 23 : Evolution du VEMS lors du traitement par AZLI	144
Tableau 24 : Evolution de la densité de <i>P. aeruginosa</i> dans les expectorations au cours du traitement par AZLI	147
Tableau 25 : Evolution du délai jusqu'à recours à une antibiothérapie supplémentaire au cours du traitement par AZLI	149
Tableau 26 : Sécurité et tolérance du traitement par AZLI	151
Tableau 27 : Evolution des scores du questionnaire CFQ-RS au cours du traitement par AZLI	153

Tableau 28 : Résumé des données concernant l'AZLI	155
Tableau 29 : Evaluation de la sécurité et de la tolérance de la lévofloxacine inhalée	161

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition de la mucoviscidose dans les départements français	25
Figure 2 : La protéine CFTR	26
Figure 3 : Les différentes classes de mutation altérant le fonctionnement de la protéine CFTR	28
Figure 4 : Les impacts des différentes mutations au niveau de la cellule	29
Figure 5 : Transmission de la maladie	29
Figure 6 : Les organes touchés par la mucoviscidose.....	30
Figure 7 : Voies respiratoires d'un patient sain.....	31
Figure 8 : Comparaison entre épithélium sain et épithélium malade.....	32
Figure 9 : Évolution du liquide périciliaire au cours de la mucoviscidose	32
Figure 10 : Voies respiratoires pathologiques.....	33
Figure 11 : Les différentes bactéries présentes chez les patients MV	35
Figure 12 : Organigramme de dépistage de la mucoviscidose.....	45
Figure 13 : Administration d'un aérosol : perte de masse	67
Figure 14 : Diamètre Aérodynamique Médian en Masse	68
Figure 15 : Administration et dépôt d'aérosol	68
Figure 16 : Les trois modes de dépôt des particules d'aérosol pénétrant dans les voies respiratoires	70
Figure 17 : Le phénomène d'impaction.....	70
Figure 18 : Le phénomène de sédimentation	71
Figure 19 : Le phénomène de diffusion.....	71
Figure 20 : Un aérosol doseur avec compteur de doses	73
Figure 21 : Mécanisme d'un aérosol doseur	73
Figure 22 : Un aérosol doseur auto-déclenché : l'Autohaler®	75
Figure 23 : Amorçage d'un aérosol doseur auto-déclenché	76
Figure 24 : Chambre d'inhalation, principe de fonctionnement.....	78
Figure 25 : Mécanisme de désagrégation (représenté par une grille) des particules de principe actif et de l'excipient	85
Figure 26 : Composition d'un inhalateur de poudre sèche avec capsule de poudre à insérer	86
Figure 27 : Les différents dispositifs.....	87
Figure 28 : Composition du TOBI® Podhaler®	89
Figure 29 : Composition du Colobreathe® Turbospin®	90
Figure 30 : L'effet Venturi	94
Figure 31 : Principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique	95

Figure 32 : Exemples de nébuliseurs pneumatiques et compresseur associé	95
Figure 33 : Nébuliseur pneumatique à double venturi	96
Figure 34 : Différents types de nébuliseurs pneumatiques à venturi actif utilisés dans la mucoviscidose	97
Figure 35 : Compresseur Respironics® Portaneb®	97
Figure 36 : Le compresseur PARI Boy SX® avec le nébuliseur PARI LC Sprint®	97
Figure 37 : Nébuliseur PARI LC Sprint Star®	98
Figure 38 : L'Atomisor® NL9M.....	98
Figure 39 : Les compresseurs utilisés avec le nébuliseur NL9M®	98
Figure 40 : Système AKITA®	99
Figure 41 : Principe de la nébulisation ultrasonique avec et sans interface d'eau	100
Figure 42 : Nébuliseurs ultrasoniques.....	101
Figure 43 : Technologie des nébuliseurs à tamis fixe.....	102
Figure 44 : Les nébuliseurs à tamis fixe disponibles sur le marché.....	102
Figure 45 : Photographie des trous coniques de la membrane	103
Figure 46 : Schéma de la composition d'un tamis vibrant	104
Figure 47 : Le compresseur eBase® accompagné du nébuliseur eFlow® Rapid	104
Figure 48 : Nébuliseur Altera® et compresseur eBase® pour Cayston®	105
Figure 49 : Les différents éléments du nébuliseur Altera®	105
Figure 50 : Nébuliseur PARI LC Sprint Sinus® et compresseur PARI Sinus®	106
Figure 51 : Les différents types d'embouts buccaux.....	109
Figure 52 : Différents types de masques pour nébuliseurs.....	109
Figure 53 : Les masques utilisés avec les chambres d'inhalation.....	110
Figure 54 : Prévalence annuelle de l'utilisation des antibiotiques inhalés chez les patients MV en 2009 et 2012	112
Figure 55 : La tobramycine.....	113
Figure 56 : Mécanisme d'action de la tobramycine	113
Figure 57 : PulmoSphere® contenue dans TOBI® Podhaler®	114
Figure 58 : Amélioration du VEMS avec TOBI® Podhaler® par rapport au placebo	115
Figure 59 : La densité de <i>P. aeruginosa</i> au cours de l'utilisation de TOBI® Podhaler®	116
Figure 60 : Proportion des patients ayant une diminution de la densité de <i>P. aeruginosa</i> dans les expectorations	117
Figure 61 : Evolution du VEMS chez les patients recevant de la tobramycine ou un placebo.....	120
Figure 62 : Evolution du VEMS au cours de l'étude	121
Figure 63 : Changement de densité de <i>P. aeruginosa</i> (\log_{10} UFC/g) dans les expectorations	122

Figure 64 : Variation de la densité de <i>P. aeruginosa</i> dans les expectorations au cours du traitement	123
Figure 65 : Comparaison de la durée moyenne d'administration par prise avec les deux traitements	127
Figure 66 : Structure de la colistine	132
Figure 67 : La structure des parois des bacilles Gram négatif	132
Figure 68 : Conditionnement du Colobreathe®	133
Figure 69 : Evolution du VEMS au cours du traitement lors de l'étude de Schuster <i>et al.</i>	134
Figure 70 : Effets indésirables survenus au cours des traitements	135
Figure 71 : Evaluation de la qualité de vie selon les traitements	136
Figure 72 : Variation du VEMS avec les différents traitements	137
Figure 73 : Colonisation des sécrétions par de nouveaux pathogènes	138
Figure 74 : Tadim®, nouvelle spécialité de colistine pour inhalation	139
Figure 75 : Structure de l'aztréonam	142
Figure 76 : L'amélioration du VEMS après traitement par Cayston®	144
Figure 77 : Variation du VEMS avec le traitement par AZLI	144
Figure 78 : Variation du VEMS dans la population globale après 28 jours de traitement et après 3 cures d'antibiotique	145
Figure 79 : Evolution du VEMS chez les enfants traités par AZLI	145
Figure 80 : Diminution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations	147
Figure 81 : Variation de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations avec le traitement par AZLI	147
Figure 82 : Allongement du délai jusqu'à recours à une nouvelle antibiothérapie	149
Figure 83 : Diminution des besoins en antibiotiques supplémentaires avec le traitement par AZLI	149
Figure 84 : Amélioration des symptômes respiratoires avec 28 jours de traitement par AZLI	153
Figure 85 : Variation des symptômes respiratoires avec le traitement par AZLI	153
Figure 86 : Structure de la lévofloxacine	156
Figure 87 : Evolution du VEMS en fonction des doses de lévofloxacine par rapport au placebo	157
Figure 88 : Comparaison de l'évolution du VEMS avec LIS et TIS	158
Figure 89 : Evolution de la densité de <i>P. aeruginosa</i> avec la lévofloxacine	158
Figure 90 : Evolution de la densité de <i>P. aeruginosa</i> avec LIS ou TIS	159
Figure 91 : Evolution de la durée sans antibiotique avec ou sans traitement par lévofloxacine inhalée	160
Figure 92 : Evolution des scores du CFQ-R avec les différentes concentrations de lévofloxacine	162
Figure 93 : Structure de l'amikacine	163

Figure 94 : Structure d'un liposome	163
Figure 95 : Evolution du VEMS avec ou sans amikacine.....	165
Figure 96 : Evolution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations avec ou sans amikacine	166
Figure 97 : Aerovanc® : inhalateur de poudre sèche de vancomycine	168
Figure 98 : Clickhaler® : inhalateur de poudre sèche utilisé pour administrer la gentamicine.....	170

LISTE DES ABREVIATIONS

µg : microgramme	CRCM : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
µm : micromètre	CRF : capacité résiduelle fonctionnelle
AAD : Adaptative Aerosol Delivery	CVF : capacité vitale forcée
Ac : anticorps	DAMM : diamètre aérodynamique médian en masse
ADN : acide désoxyribonucléique	DMO : densité minérale osseuse
ADP : adénosine diphosphate	DPF : dose de particules fines
Ag : antigène	DPI : dry powder inhaler
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens	DPPC : 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocoline
AMM : autorisation de mise sur le marché	DTE : dose totale émise
AMP : adénosine monophosphate	ECBC : examen cytobactériologique des crachats
ARN : acide ribonucléique	EFR : exploration fonctionnelle respiratoire
ARN m : acide ribonucléique messenger	ENaC : epithelial Na channel
ATP : adénosine triphosphate	FDA : food and drug administration
AZLI : aztréonam lysine en solution pour inhalation	FEV₁ : forced expiratory volume in 1 second
AUDC : acide ursodésoxycholique	FIV : fécondation in vitro
BID : bis in die (deux fois par jour)	FPF : fraction de particules fines
CACC : canaux chlorure activés par le calcium	g : gramme
cAMP : adénosine monophosphate cyclique	GGT : gamma glutamyl transférase
CFQ-R RS : cystic fibrosis questionnaire – revised – respiratory scale	h : heure
CIP : colistin inhalation powder	HGPO : hyperglycémie provoquée orale
CIS : colistin inhalation solution	HR : hazard ratio
CMC : clairance mucociliaire	IC : intervalle de confiance
CMI : concentration minimale inhibitrice	Ig : immunoglobuline
<i>cftr</i> ou CFTR : cystic fibrosis transmembrane conductance regulator	IL : interleukine
CRMR : centre de référence maladies rares	IMG : interruption médicale de grossesse
Cl⁻ : Ion Chlorure	IPP : inhibiteur de la pompe à protons
CMI : concentration minimale inhibitrice	ITT : intention to treat
CPT : capacité pulmonaire totale	IV : intraveineux

j ou J : jour
kb : kilobase
kbp : kilo paires de bases
kDa : kilodalton
kg : kilogramme
L : litre
LBA : lavage broncho-alvéolaire
LIS : levofloxacin inhalation solution
LPC : liquide périciliaire
LPS : lipopolysaccharide
m : mètre
mEq/L : milliéquivalent par litre
mg : milligramme
min : minutes
mL : millilitre
mmol : millimole
MUI : million d'unités internationales
MV : mucoviscidose
Na⁺ : ion sodium
NaCl : chlorure de sodium
NBD : nucleotide binding domain
NBF : nucleotide binding fold
nm : nanomètre
OAHP : ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique
ORL : oto-rhino-laryngologie
Pa : *Pseudomonas aeruginosa*
Patient MV : patient atteint de mucoviscidose
PCR : polymerase chain reaction
PEG : polyéthylène glycol
pH : potentiel hydrogène
Ph Eur : pharmacopée européenne
PLP : protéine de liaison aux pénicillines
PO : per os
pO₂ : pression partielle en oxygène

QD : quaque die (chaque jour)
RGO : reflux gastro-oesophagien
RhDNase : recombinant human deoxyribonuclease
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline
SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline
SC : sous-cutané
SD : standard deviation
SE : standard error
SOID : syndrome d'obstruction intestinale distale
TID : ter in die (trois fois par jour)
TIP : tobramycin inhalation powder
TIS : tobramycin inhalation solution
TIR : trypsine immunoréactive
TLR : Toll-like receptor
TM : transmembrane
TNF : tumor necrosis factor
TNS : tobramycin nebuliser solution
TS : test de la sueur
TSI : tobramycine en solution pour inhalation
U : unité
UFC/g : unités formant colonies par gramme
UFC/mL : unités formant colonies par millilitres
UI : unité internationale
UL : unité lipase
VEMS : volume expiré maximal en une seconde
VR : volume résiduel
VRS : virus respiratoire syncytial
VS : versus

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie qui, selon les études, existe depuis près de 5000 ans. Elle serait apparue entre la Turquie et l'Irak, puis se serait étendue au fil des siècles à l'Ouest, puis à toute l'Europe. La période des colonisations aurait contribué à porter la maladie en Amérique du Nord, puis en Australie (1). Au Moyen-Âge, des histoires évoquent « les enfants au baiser salé », dont l'avenir est sombre.

En 1936, le pédiatre suisse Guido Fanconi décrit la maladie pour la première fois, chez des enfants suspectés de maladie coeliaque. Il cite cette maladie sous le nom de « fibrose kystique du pancréas et bronchectasie » (2). En 1938, la pédiatre américaine Dorothy Hansine Andersen l'identifie comme une entité pathologique à part entière, la décrivant sous le nom de fibrose kystique du pancréas, à l'origine du terme anglais « cystic fibrosis » (3). Le terme « mucoviscidose » est utilisé pour la première fois par le docteur américain Sydney Farber. Il est construit à partir des termes « mucus » et « visqueux » et est créé pour corriger la version utilisée par Dorothy Andersen, centrée sur le pancréas (4).



Docteur Dorothy Hansine Andersen

Pédiatre

1901-1963

La mucoviscidose est une maladie génétique et héréditaire, touchant les deux sexes de la même façon (5). En France, 2 millions de personnes, soit une personne sur 30, sont porteuses de la maladie et sont donc susceptibles de la transmettre à leur enfant (6). Il y a plus de 70 000 personnes atteintes, dont 6000 dans notre pays. Chaque année, 200 nouveaux-nés sont atteints par la maladie.

La maladie touche de nombreux organes, et principalement les voies respiratoires et digestives (7). L'amélioration de la prise en charge et les progrès thérapeutiques ont permis de faire passer l'espérance de vie de 7 ans en 1965 à plus de 50 ans de nos jours, tout en améliorant la qualité de vie des patients (8). L'atteinte respiratoire est la plus délétère. En effet, le mucus visqueux stagnant dans les voies aériennes favorisent le développement de micro-organismes tels que les bactéries, les virus et les champignons. L'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* est un tournant évolutif de l'histoire de la mucoviscidose, cette bactérie étant un facteur pronostique important de la progression de la maladie (9). Dans l'histoire de la maladie, la prise en charge de ces infections repose essentiellement sur l'antibiothérapie. La volonté des cliniciens à administrer des principes actifs au plus près du site infectieux a favorisé le développement des traitements aérosols. Cette voie d'administration permet en effet d'atteindre de très hautes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire, et de très faibles concentrations systémiques. La toxicité générale est limitée, et l'effet anti-infectieux est favorisé au niveau des poumons. Cependant, plusieurs obstacles sont rencontrés au cours de l'administration par voie inhalée. En effet, les sécrétions épaisses et abondantes et l'inflammation des voies aériennes entraînent une bronchoconstriction limitant la délivrance du médicament. Le dépôt pulmonaire du médicament est souvent faible, hétérogène et variable selon le diamètre des bronches. La molécule est souvent déposée majoritairement au niveau des gros axes bronchiques, moins encombrés car moins malades (10). De nouvelles technologies doivent être mises en place pour limiter au maximum les infections pulmonaires, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et prolonger leur espérance de vie.

PARTIE I

LA MUCOVISCIDOSE

1. EPIDEMIOLOGIE

La mucoviscidose (MV), ou fibrose kystique, est une maladie héréditaire qui se transmet de façon autosomique récessive. Elle touche essentiellement la population caucasienne : 1/2000 à 1/3500 nouveau-nés sont atteints (11). La fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, est d'environ 1/25 dans cette population. Cela représente 4% de la population occidentale. On retrouve cette maladie dans toutes les régions de la planète, mais dans des proportions variables. La prévalence dans la population noire et asiatique est très faible (12).

Il y a 70 000 malades dans le monde, dont 30 000 aux Etats-Unis (13). En France, on dénombre entre 5000 et 6000 personnes atteintes (7).

Le dépistage néo-natal, mis en place en France en 2002, a permis de réévaluer la proportion de patients atteints de mucoviscidose (patient MV). L'incidence de la maladie serait moins élevée que les estimations antérieures, et atteindrait 1/4600 nouveau-nés (14).

En Europe, la prévalence est de 0,737/10 000 : on dénombre 35 806 patients atteints sur 486 114 000 habitants. Aux Etats-Unis, la prévalence est de 0,797/10 000 : il y a 23 347 malades sur 293 028 000 habitants (15).

On observe une inégalité de la répartition en France, l'incidence étant plus élevée au Nord qu'au Sud. Une personne sur 2500 est atteinte de MV dans le nord-ouest, contre une personne sur 10000 dans le sud-est (Figure 1) (8).

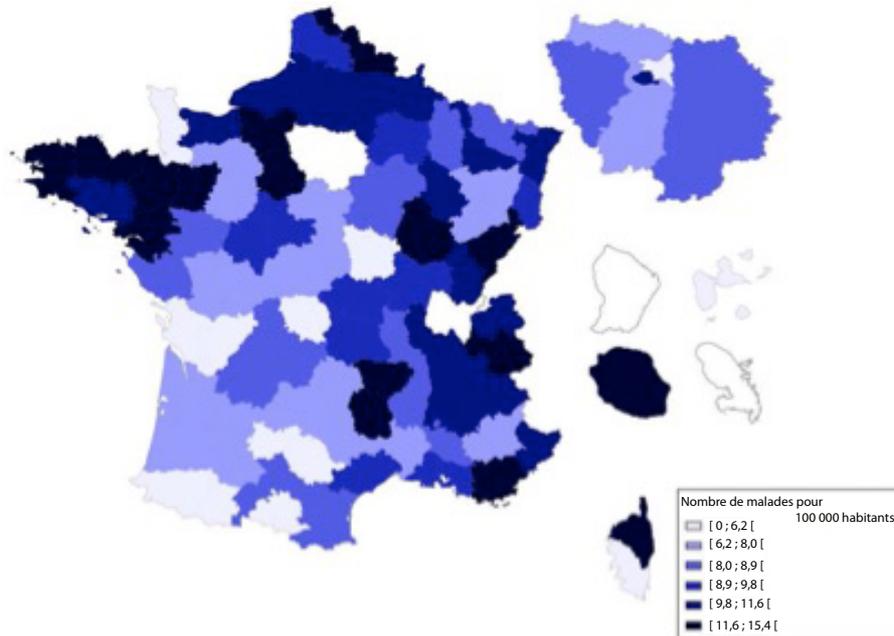


Figure 1 : Répartition de la mucoviscidose dans les départements français (8)

Le sex-ratio est proche de 1, les hommes étant autant atteints que les femmes. En revanche, la maladie semble plus grave chez les femmes que chez les hommes (16).

2. GENETIQUE

2.1. Le gène

Le gène responsable de la mucoviscidose a été découvert en 1989. Il est situé sur le bras long du chromosome 7, sur la partie 7q31. Il s'agit du gène *cftr*, pour cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. C'est un gène de grande taille : il contient environ 250 000 paires de bases réparties en 27 exons. Il code la protéine CFTR, qui intervient dans la régulation du transport des ions chlorures à travers la membrane cellulaire apicale (Figure 2) (17).

Le gène *cftr* est exprimé dans de nombreuses cellules épithéliales de l'organisme. On le retrouve au niveau pulmonaire, intestinal, biliaire, dans les cellules des glandes sudoripares et dans celles des glandes du tractus génital.

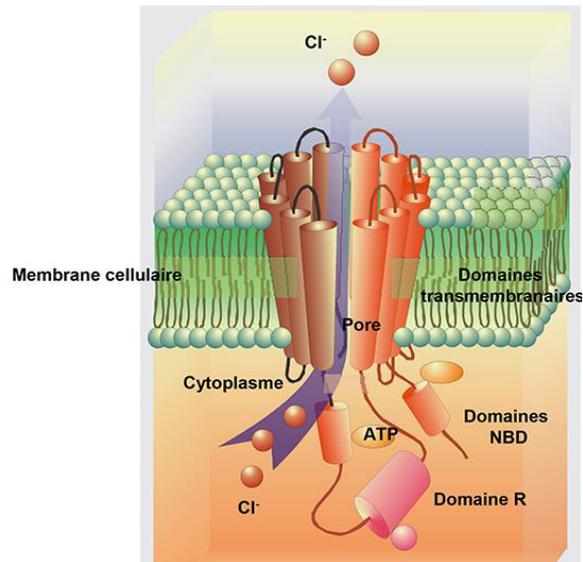


Figure 2 : La protéine CFTR (18)

Cl^- = ions chlorure ; ATP = adénosine triphosphate ; domaines NBD = nucléotides binding domains ;
domaine R = large domaine hydrophile

La protéine CFTR (Figure 2) forme un canal perméable aux ions chlorures des cellules épithéliales. Son ouverture est provoquée par la fixation d'une molécule d'ATP, qui entraîne un changement de conformation de la protéine : la sortie des ions chlorure de la cellule épithéliale devient alors possible. La fixation d'une deuxième molécule d'ATP prolonge le temps d'ouverture du canal, tandis que l'hydrolyse de l'ATP en ADP entraîne sa fermeture. Dans la mucoviscidose, ce canal est défectueux. Les ions Cl^- sont retenus dans la cellule, ce qui empêche la sortie passive d'eau.

L'absence de sécrétion de chlore est associée à une hyperabsorption de sodium. Ceci entraîne une déshydratation des sécrétions et du mucus, qui devient épais et visqueux (17).

2.2. Les mutations

Il existe plus de 1900 mutations identifiées à ce jour. La plus fréquente d'entre elles est la mutation F508del, retrouvée chez près de 70% des malades en France. Cette mutation résulte de la délétion de 3 nucléotides, conduisant à la perte d'une phénylalanine en position 508 de la protéine (19).

Plusieurs classes de mutations peuvent être mises en évidence (Figure 3).

- Mutations de classe 1

Ce sont des mutations altérant la production de la protéine CFTR. La synthèse de la protéine est bloquée. Cette protéine est absente totalement ou partiellement. On regroupe dans cette classe les mutations non-sens (notamment la mutation G542X), et les mutations provoquant un décalage du cadre de lecture (20).

- Mutations de classe 2

Ces mutations perturbent les processus de maturation cellulaire de la protéine CFTR. Cette maturation est bloquée. La mutation F508del appartient à cette classe. Cette délétion empêche la glycosylation de la protéine CFTR et son routage vers la membrane cytoplasmique des cellules épithéliales (20).

- Mutations de classe 3

Ce sont des mutations perturbant le contrôle de l'ouverture du canal chlorure. Ce sont des mutations faux-sens, comme la G551D. Les sites de fixation NBF1 et 2, où se fixent l'ATP, deviennent moins sensibles à cette molécule en raison de cette mutation. L'ATP intracellulaire est donc moins détecté, ce qui entraîne une absence de signal d'ouverture du canal chlore (20).

- Mutations de classe 4

Ces mutations altèrent la conduction et la sélectivité ionique du canal chlore. Le flux d'ions chlorure est diminué, et la sélectivité envers ces ions est altérée. On retrouve dans cette classe les mutations R117H et R334W (20).

- Mutations de classe 5

Ce sont des mutations qui altèrent en partie la synthèse ou le trafic de la protéine CFTR. Ces mutations entraînent une réduction du nombre de protéines CFTR présentes à la membrane apicale de la cellule (20).

- Mutations de classe 6

Ces mutations diminuent la stabilité de la protéine CFTR. Ce sont des protéines tronquées dans leur partie C-terminale. Elles sont donc moins stables, et leur demi-vie est diminuée (20).

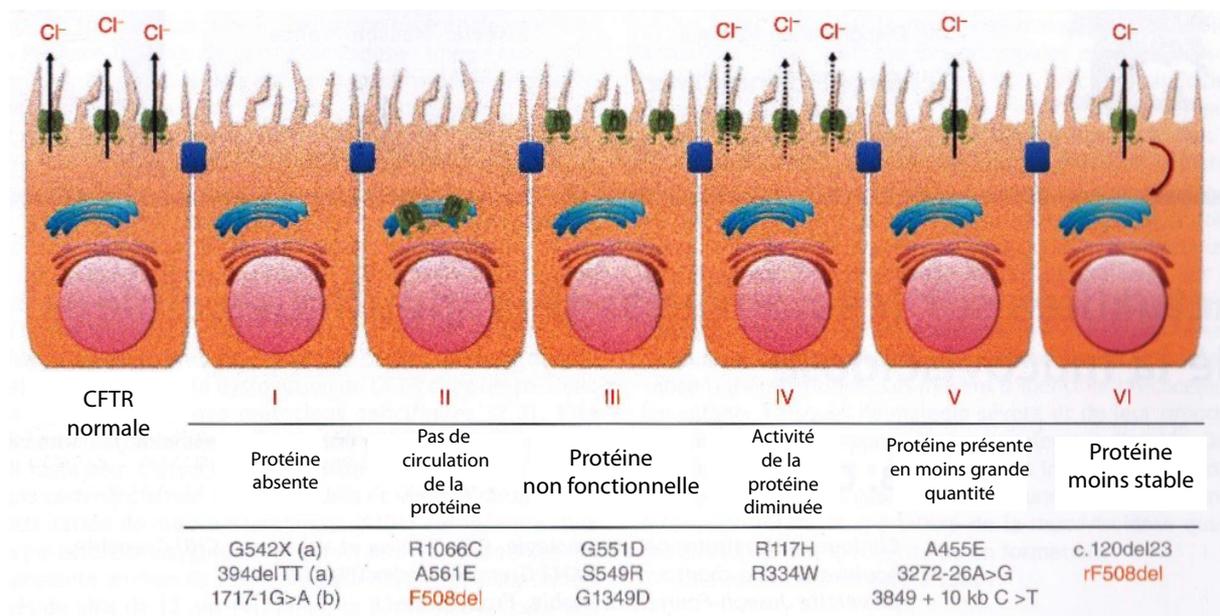


Figure 3 : Les différentes classes de mutation altérant le fonctionnement de la protéine CFTR (21)

Ces mutations impactent le fonctionnement de la cellule de façon différente. En effet, elles n'interviennent pas au même endroit et ont donc des conséquences différentes sur la production de la protéine CFTR (Figure 4) (22).

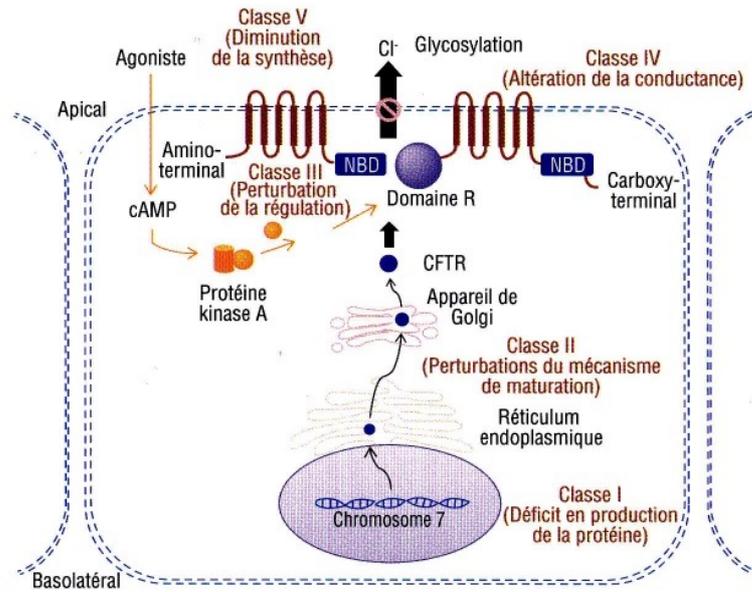


Figure 4 : Les impacts des différentes mutations au niveau de la cellule (22)

Sur cette figure, les mutations de type 6 ne sont pas représentées.

2.3. Transmission de la mutation

La maladie se transmet selon un mode autosomique récessif (Figure 5).

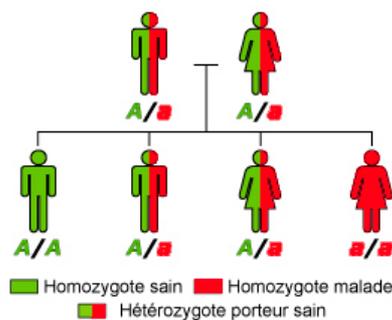


Figure 5 : Transmission de la maladie (23)

Les parents sont tous deux porteurs sains : ils possèdent un allèle sain, dominant, et un allèle muté (porteur de la maladie), récessif. Ils sont hétérozygotes. L'enfant homozygote, qui a hérité des gènes sains de ses deux parents, n'est ni malade, ni porteur d'un gène muté. Il ne transmettra pas la maladie. L'enfant hétérozygote, possède un allèle sain et d'un allèle malade. Il est comme ses parents, porteur sain, et peut transmettre la maladie. L'enfant homozygote, qui a récupéré les deux allèles mutés de ses parents, est atteint de la mucoviscidose.

3. DESCRIPTION CLINIQUE

La mucoviscidose est une maladie qui touche de nombreux organes. Les répercussions cliniques sont donc multiples (Figure 6).

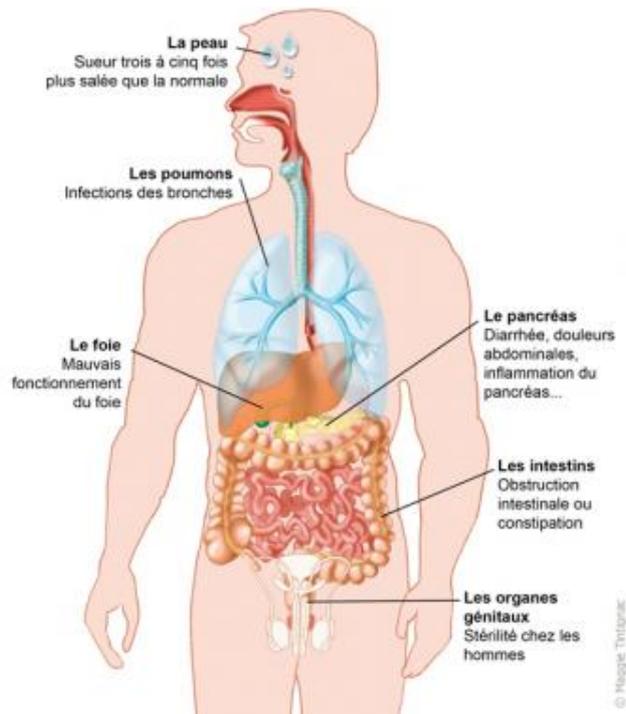


Figure 6 : Les organes touchés par la mucoviscidose (24)

3.1. Atteintes respiratoires

3.1.1. Physiopathologie des atteintes respiratoires

L'atteinte respiratoire est responsable du décès prématuré de 95% des patients MV. A la naissance, les poumons de ces patients ne sont ni infectés, ni inflammatoires (25, 26). Les infections apparaissent en quelques mois ou années. Le « phénotype infectieux » est retrouvé uniquement dans les poumons : les autres organes ne sont pas touchés par les infections. La réponse inflammatoire est importante (27).

Dans les bronches d'un patient sain, on observe la présence de cellules épithéliales comportant des cils à leur pôle apical. Ces cils, avec l'aide du débit aérien et de la toux, aident à l'élimination des déchets. Ceux-ci seront piégés dans le mucus, puis évacués grâce aux mouvements ciliaires : c'est la clairance mucociliaire. Elle nécessite une bonne coordination entre le transport de chlorure de sodium et d'eau, les battements ciliaires et la sécrétion du mucus. Chez un patient sain, le mucus est fluide et réparti à la surface des cellules épithéliales. L'air circule dans les bronches, par un large canal (Figure 7) (27).

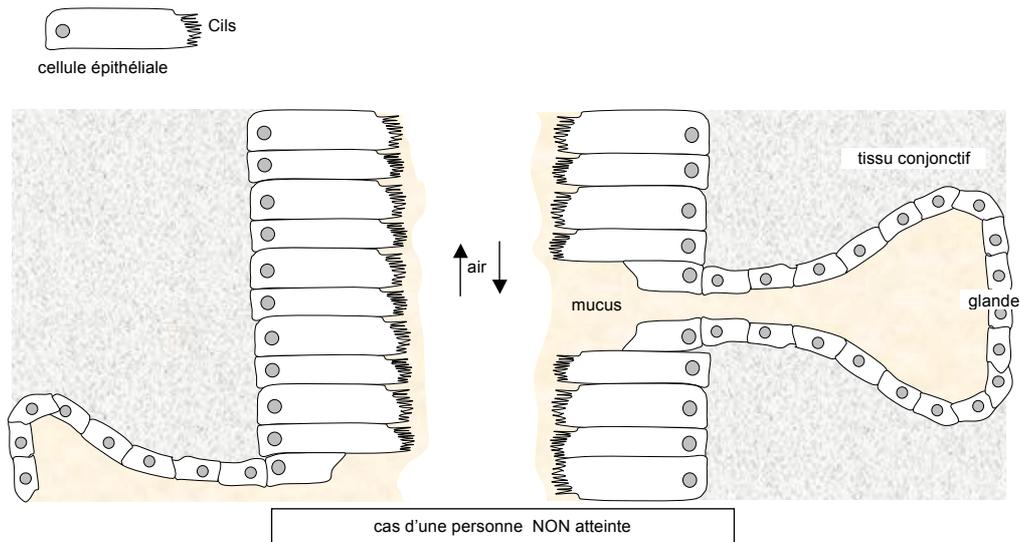


Figure 7 : Voies respiratoires d'un patient sain

Dans l'épithélium respiratoire des individus sains, les cellules assurent le transport de sodium (par le canal sodique épithélial (ENaC)) et de chlore (par le CFTR et les canaux chlorure activés par le calcium (CACC)) (Figure 8A).

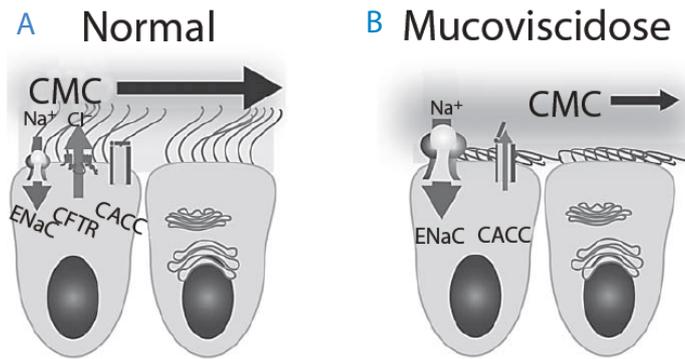


Figure 8 : Comparaison entre épithélium sain et épithélium malade (28). CMC = Clairance mucociliaire ; Na^+ = ions sodium ; Cl^- = ions chlorure ; ENaC = canal sodium epithelial ; CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; CACC = canaux chlorure activés par le calcium

Ces transports ioniques permettent de réguler les mouvements liquidiens, et ainsi de maintenir le liquide périciliaire à une hauteur correcte (28). La couche muqueuse est ainsi hydratée de façon adéquate. (Figures 8A et 9a) (29).

Le liquide périciliaire (LPC) est une couche visqueuse, qui ne freine pas le battement ciliaire, et permet la bonne coordination mécanique entre l'extrémité des cils et la couche de mucus (Figure 9) (27). Chez les personnes saines, ce LPC fonctionne comme un lubrifiant : il empêche la fixation de la couche muqueuse sur les cellules. Ainsi, le mucus est mieux éliminé, avec l'aide des battements ciliaires et de la toux (30).

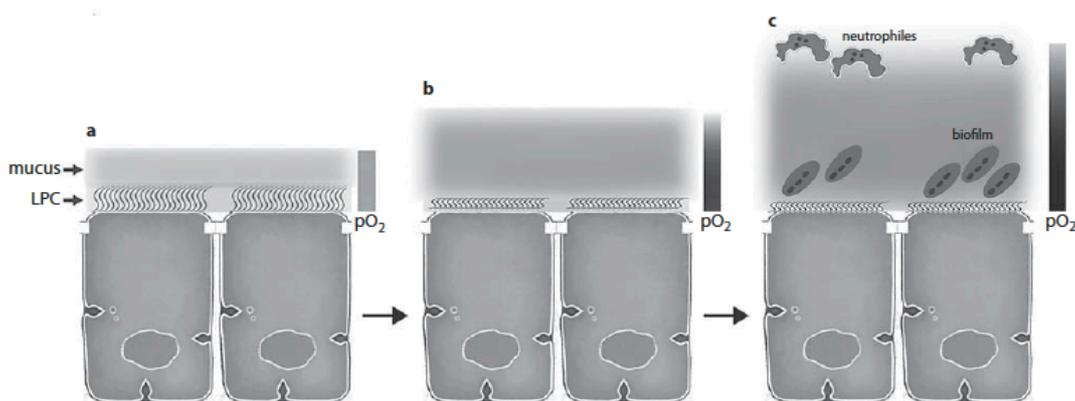


Figure 9 : Évolution du LPC au cours de la mucoviscidose (27). LPC = liquide périciliaire ; pO_2 = pression partielle d'oxygène

Chez les personnes malades, les transports ioniques sont anormaux. Le transport épithélial du chlore ne se fait pas, suite à l'absence du mécanisme responsable. Au contraire, le sodium est hyperabsorbé. De ce fait, l'eau ne peut pas sortir de la cellule, et le mucus ne peut pas être fluidifié

(Figure 8B) (33, 34). Il devient épais et visqueux, et commence à empiéter sur les cils, ce qui empêche leur bon fonctionnement (Figure 9b).

Lorsque l'atteinte respiratoire est très avancée, le mucus est fortement déshydraté : cela augmente sa viscoélasticité et diminue sa transportabilité. Il s'accumule dans la lumière des bronches. La couche de LPC a disparu, le mucus peut donc adhérer à la surface bronchique. La stase du mucus entraîne la formation de plaques qui vont adhérer sur les surfaces des voies aériennes. Ces plaques sont stagnantes et imperméables aux polynucléaires neutrophiles (Figure 10).

Par ailleurs, la concentration des mucines, protéines composant le mucus, est augmentée. Les mailles du mucus sont donc resserrées, empêchant les polynucléaires neutrophiles d'atteindre les bactéries. Les défenses immunitaires sont diminuées (33). Cet environnement empêche l'élimination des débris cellulaires et favorise la persistance des bactéries spécifiques, telles que *P. aeruginosa*. (Figures 9c, 10) (27).

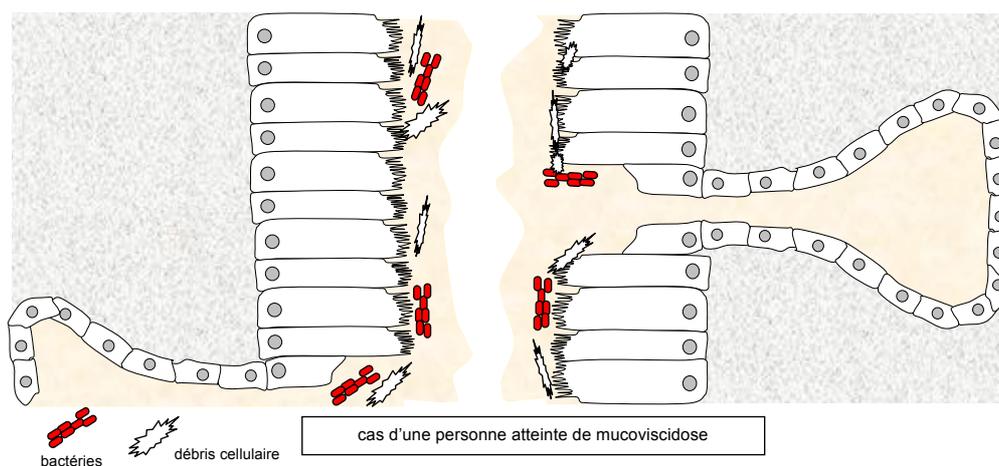


Figure 10 : Voies respiratoires pathologiques (34)

L'excès de mucus bronchique, la présence d'infections bactériennes typiques (en particulier à *P. aeruginosa*), et l'inflammation neutrophile intense sont caractéristiques de l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose (35–37).

Le dysfonctionnement des canaux CFTR est aussi présent dans différents organes, tels que les bronches, les canaux pancréatiques, les canaux biliaires et le côlon. Les anomalies de cette protéine génèrent une diminution de la sécrétion liquidienne aboutissant à des obstructions des canaux

(pancréas, voies biliaires, bronchioles, canaux déférents) et des dysfonctionnements viscéraux consécutifs : insuffisance pancréatique exocrine, cirrhose, bronchectasies, infertilité masculine (28).

3.1.2. Réactions inflammatoires

Toutes ces modifications sont responsables d'infections microbiennes à répétition, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que d'une réaction inflammatoire locale intense. Le mucus ainsi que la muqueuse bronchique seront de plus en plus altérés au fil des inflammations (38).

Les macrophages alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques ainsi que les polynucléaires neutrophiles sont impliqués dans la réaction inflammatoire. Les polynucléaires présents en grand nombre vont provoquer une inflammation de la muqueuse bronchique. Le taux d'interleukine 8 (IL-8), cytokine ayant pour rôle d'attirer les polynucléaires neutrophiles, est très élevé dans les sécrétions bronchiques des malades (39).

Les polynucléaires neutrophiles vont participer à l'inflammation de différentes manières. Ils vont tout d'abord produire des radicaux oxygénés qui vont léser les tissus. Ils produisent par ailleurs des protéases qui attaquent le parenchyme pulmonaire. Ces enzymes vont détruire plusieurs éléments de l'appareil respiratoire : élastine, immunoglobulines, cils, complexes immuns, fractions du complément... (38)

3.1.3. Infections bronchopulmonaires

Les infections broncho-pulmonaires sont fréquemment retrouvées dans la mucoviscidose. Elles conditionnent l'évolution de la maladie, et donc le pronostic vital. Elles doivent être limitées au maximum, et traitées au plus vite afin de limiter l'atteinte pulmonaire (40).

Plusieurs sortes de micro-organismes peuvent être retrouvées au niveau des bronches. Parmi les bactéries, on retrouve dès les premières années de vie *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*. Plus tard, généralement au-delà de 10 ans, apparaît *Pseudomonas aeruginosa* (Figure 11) (41).

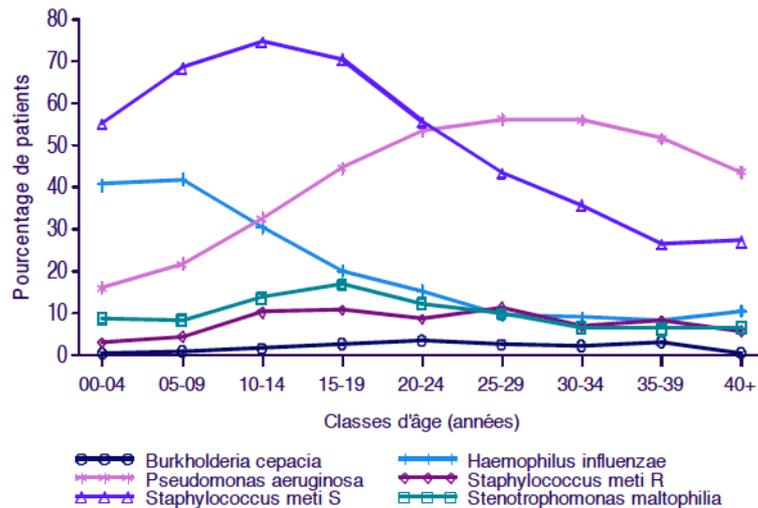


Figure 11 : Les différentes bactéries présentes chez les patients MV (8)

Tout un ensemble d'autres bactéries a été décrit dans les poumons des patients MV. Leur rôle pathogène demeure cependant encore incertain.

On peut également retrouver des virus (tels que *influenzae*, *parainfluenzae* ou le Virus Respiratoire Syncytial (VRS)), ou des champignons, comme *Aspergillus fumigatus* (41).

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est évoquée lors de l'observation de sibilants ou une détérioration de l'état respiratoire (42).

3.1.4. Manifestations respiratoires

L'atteinte broncho-pulmonaire est la principale manifestation responsable de la morbidité et de la mortalité chez les patients MV (38).

La fonction respiratoire semble normale à la naissance, et se dégrade progressivement et irréversiblement suite à des agressions permanentes (39). Celles-ci apparaissent dès le début de la vie, et le stade d'insuffisance respiratoire chronique est atteint à l'âge adulte. L'évolution se fait par poussées (38). Ces exacerbations sont des épisodes aigus de détérioration clinique sur un état stable. L'état général est affaibli, avec apparition d'une anorexie, d'une grande fatigue, d'une diminution de l'activité, parfois d'une perte de poids et plus rarement de fièvre. La respiration est aussi affectée : la toux et l'encombrement sont augmentés, de même que le volume et la purulence des crachats et de la gêne respiratoire (42). Ces poussées détériorent le poumon petit à petit, de façon irréversible.

L'inflammation chronique des bronches et la surinfection bactérienne conduisent à une diminution de la capacité respiratoire qui peut aller jusqu'au cœur pulmonaire chronique (43).

Les manifestations respiratoires sont peu spécifiques : chez l'enfant, on retrouvera des bronchites à répétition, avec une toux sèche chronique. Plus tard, il y a apparition d'une toux grasse suite à l'obstruction bronchique. Le thorax peut se déformer (thorax globuleux), et il peut y avoir un hippocratisme digital : ce sont les symptômes d'une insuffisance respiratoire. Les surinfections aggravent l'atteinte respiratoire, et vont aussi entraîner une altération de l'état général en s'accompagnant de fatigue, anorexie et perte de poids (43). L'hémoptysie et le pneumothorax sont aussi des événements importants de la maladie, ils nécessitent une consultation au CRCM voire même une hospitalisation (42). En effet, ils peuvent engager le pronostic vital (43).

L'insuffisance respiratoire chronique nécessite une oxygénothérapie transitoire ou de déambulation de longue durée, ou une ventilation non invasive (42).

Tout cela va mener à terme à une destruction du poumon ainsi qu'à la formation de bronchectasies (44).

Le décès des patients survient dans un tiers des cas au cours d'une de ces exacerbations des manifestations respiratoires ajoutées à des signes d'insuffisance cardiaque droite ou globale (45).

3.2. Manifestations digestives

3.2.1. Le reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est présent chez 25% des patients tous âges confondus et chez 80% des adultes. Il s'explique par une relaxation inappropriée du sphincter de l'œsophage, et provoque des brûlures et des régurgitations chez les malades. Ce RGO est favorisé par la distension thoracique et la toux (46).

Le RGO augmentent les pertes digestives du fait des régurgitations, et diminue les ingesta suite aux dysphagies. Les problèmes respiratoires eux, entraînent une augmentation des besoins en énergie pour le travail ventilatoire, et une diminution des ingesta suite à l'anorexie engendrée. L'état nutritionnel est donc dégradé, et le patient peut devenir malnutri (47).

Suite au RGO, les symptômes respiratoires seront amplifiés. Si les symptômes respiratoires se dégradent subitement, un RGO sera recherché systématiquement (48).

3.2.2. Manifestations intestinales

Peu après la naissance, tous les nouveau-nés expulsent leurs premières matières intestinales : celles-ci forment le méconium. Chez les patients atteints de mucoviscidose, des manifestations intestinales peuvent survenir, comme l'**iléus méconial** qui est révélateur de l'atteinte dans 10 à 20 % des cas. Cet iléus correspond à une occlusion intestinale aiguë néonatale basse. Elle se traduit par une absence d'émission du méconium. Celui-ci a une composition chimique anormale : la quantité d'eau est diminuée, tandis que le taux de protéines type albumine est augmenté. De ce fait, le méconium est très visqueux et ne pourra pas être évacué dans les 48h après la naissance, comme c'est le cas ordinairement. Ceci se traduit cliniquement par des vomissements et des ballonnements. Le traitement consiste à faire un lavement hyperosmolaire accompagné ou non d'agents mucolytiques pour évacuer ce méconium obstructif (47).

Des complications comme une **péritonite** peuvent survenir. En cas de traitement non efficace, une chirurgie sera nécessaire pour évacuer le méconium par un orifice d'iléostomie (47).

Plus tardivement, un **syndrome d'obstruction intestinal distal** (SOID) peut apparaître. L'intestin grêle est obstrué partiellement ou totalement, gênant l'évacuation des selles. Les symptômes décrits sont des douleurs abdominales telles des crampes au niveau de la fosse iliaque droite, associées à une distension abdominale, des vomissements répétés voire bilieux, et une anorexie. Une perte de poids variable peut être observée. La plupart du temps, le transit est très ralenti, voire stoppé. Dans certains cas, le transit est conservé et peu modifié par rapport aux habitudes du patient. Souvent, l'obstruction intestinale est partielle, mais elle peut devenir totale, entraînant des vomissements et une distension abdominale majeure. Les symptômes sont très variables, rendant difficile la détermination de la fréquence du SOID. Il semble que 15% des patients en souffrent, quels que soient l'âge et le sexe. Celui-ci survient majoritairement chez les patients souffrant d'une insuffisance pancréatique. Une déshydratation, des modifications du régime alimentaire ou une supplémentation inappropriée en extraits pancréatiques peuvent jouer un rôle dans la survenue du SOID. La prescription d'une solution laxative accompagnée d'un prokinétique pourra résoudre le problème (47).

La **constipation** est un problème récurrent chez les patients. Il est de plus en plus important avec l'âge du patient (48). Un surdosage en extraits pancréatiques peut entraîner cet effet : cependant, on ne doit pas diminuer la dose d'extraits pour lutter contre la constipation (46). On mettra en place un traitement classique par laxatifs (47).

3.2.3. Manifestations hépato-biliaires

Le défaut des canaux chlore lié à la mutation de la protéine CFTR au niveau des cholangiocytes entraîne la formation de bouchons muqueux dans les voies biliaires (49). Une **microvésicule biliaire** est observée chez la plupart des patients, et la moitié d'entre eux ont des calculs biliaires (50).

Les voies biliaires obstruées, la cytotoxicité directe de la bile et des acides biliaires ainsi que la stimulation des cytokines proinflammatoires et profibrogéniques entraînent le développement de lésions hépatiques (49).

L'atteinte hépatique touche 27 à 41% des patients MV (49). Tout d'abord, cette atteinte est caractérisée par une **hypertension portale**, pouvant entraîner des hémorragies digestives.

L'**insuffisance hépato-cellulaire** apparaît plus tardivement (50). La lésion élémentaire est la fibrose biliaire focale, qui évolue en cirrhose biliaire focale puis en cirrhose biliaire multilobaire (49).

La **cirrhose** est retrouvée chez 2 à 5% des patients, en particulier chez les adolescents. Elle se caractérise par une hépatomégalie dure, accompagnée ou non d'une splénomégalie, souvent avec une insuffisance pancréatique externe (50). Elle peut entraîner des complications, comme des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes ou gastriques, ou une insuffisance hépatocellulaire (49).

Moins de 10% de la mortalité par la mucoviscidose sont liés à la maladie hépatique. Cependant, on observe une augmentation de la mortalité de cause respiratoire chez les patients ayant une hépatomégalie (50).

Une surveillance annuelle est donc indispensable. Elle consiste en un examen clinique, un dosage des enzymes hépatiques (transaminases et GGT), ainsi qu'une échographie abdominale (50).

3.2.4. Manifestations pancréatiques

3.2.4.1. Insuffisance pancréatique exocrine

Chez les patients MV, les canaux pancréatiques sont, comme les poumons, obstrués par le mucus. Les enzymes pancréatiques ne sont donc pas libérés correctement dans l'intestin grêle, ce qui entraîne une mauvaise digestion des aliments (51).

La dégradation du pancréas est précoce, voire anténatale chez les patients MV (47). L'organe s'atrophie et se fibrose progressivement. L'insuffisance pancréatique exocrine est présente chez près de 90% des patients, elle apparaît souvent dès les deux premières années de vie (46).

La modification de la protéine CFTR génère un appauvrissement des sécrétions pancréatiques en eau et en bicarbonates. Elles sont plus visqueuses, entraînant une obstruction des canaux pancréatiques (47). La lipase, la trypsine et la chymotrypsine sont insuffisamment sécrétées, il y a donc une mauvaise digestion et une malabsorption des graisses et des protéines (47).

Cette insuffisance pancréatique a un effet délétère sur l'état nutritionnel des patients. En effet, malgré un appétit conservé voire augmenté, les malades ont un retard staturo-pondéral ainsi qu'une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en acides gras essentiels (47).

Les symptômes apparaissent lorsque 98% de la fonction pancréatique a disparu. Une stéatorrhée est observée, accompagnée de douleurs abdominales, de ballonnements et de prolapsus rectal (47).

3.2.4.2. Insuffisance pancréatique endocrine

L'amélioration de la prise en charge de la mucoviscidose, permettant l'augmentation de l'espérance de vie des patients, met en évidence l'apparition de nouveaux aspects de la maladie, tels que le diabète. Celui-ci survient majoritairement chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine. Les îlots de Langerhans, longtemps épargnés de par l'absence de protéine CFTR, finissent par être touchés, suite à leur mauvaise vascularisation (due à la fibrose et à la dégénérescence graisseuse du pancréas). Des anomalies fonctionnelles de la sécrétion d'insuline conduisent aussi au diabète insulino-prive (52).

L'apparition du diabète est précédée d'une période d'intolérance au glucose, qui reste silencieuse pendant plusieurs années. Celle-ci doit être dépistée par un protocole d'hyperglycémie provoquée

orale (HGPO), qui met en évidence une sécrétion d'insuline diminuée et retardée. Ce test doit être réalisé annuellement à partir de l'âge de 10 ans (52).

Ce diabète est retrouvé chez environ 13% des patients MV, il se déclare vers l'âge de 20 ans (52). Le risque augmente avec l'âge : en effet, le diabète touche un tiers des patients après 20 ans, et la moitié après 30 ans (53).

La survenue du diabète peut être précipitée par des facteurs comme les infections, la nutrition entérale ou la corticothérapie (53). Elle se manifeste par des symptômes tels qu'un syndrome polyuro-polydipsique et une perte de poids malgré une augmentation de l'alimentation (53).

Souvent, l'apparition du diabète est accompagnée d'une détérioration de l'état nutritionnel et respiratoire. Il signe donc une aggravation de la maladie. La mise en place de l'insulinothérapie peut améliorer les symptômes des patients. Selon la durée et l'amplitude de l'hyperglycémie, des microangiopathies (telles que des rétinopathies ou des néphropathies) peuvent survenir (52).

3.3. Manifestations génitales

La puberté des patients MV est retardée, chez l'homme comme chez la femme (54).

Chez la femme, l'appareil génital est normal, il ne présente pas d'anomalie morphologique. La diminution de la fertilité est due à la modification de la glaire cervicale : celle-ci contient moins d'eau et est donc plus épaisse et visqueuse qu'en temps normal. Cependant, de plus en plus de patientes atteintes de mucoviscidose parviennent à avoir un enfant (54).

Chez l'homme, les voies excrétrices des spermatozoïdes sont anormales. Les canaux déférents sont absents ou atrophiques, ce qui entraîne une azoospermie, ou oligospermie sévère (moins de 5 millions de spermatozoïdes par millilitre) (55). Ces anomalies conduisent à la stérilité du patient dans 95% des cas (56). Par ailleurs, les épидидymes, les vésicules séminales et la prostate peuvent être atteints, à des degrés plus ou moins sévères. En revanche, les testicules ainsi que la spermatogénèse sont normaux (54). En plus de l'azoospermie, l'examen du sperme des patients MV montre une diminution du volume de l'éjaculat, une acidité augmentée ainsi qu'un taux de fructose diminué (55).

De plus en plus de patients MV, hommes comme femmes, arrivent à avoir un enfant par un processus de stimulation ovarienne ou de fécondation in vitro (42).

3.4. Manifestations ostéoarticulaires

Les patients MV ont une minéralisation osseuse inférieure à la moyenne. Les absorptions du calcium et de la vitamine D peuvent être diminuées, du fait de l'insuffisance pancréatique. Ceci entraîne diverses manifestations ostéo-articulaires. Celles-ci peuvent se manifester :

- sous forme de mono ou poly-arthrites, touchant principalement les genoux. Elles sont douloureuses, récurrentes et souvent symétriques. Elles sont traitées le plus souvent par AINS ou aspirine, mais peuvent nécessiter une corticothérapie ou des injections intra-articulaires (57).
- sous forme d'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique (OAHP). Celle-ci se caractérise par une poly-arthrite symétrique douloureuse touchant genoux, poignets et chevilles. Elle est associée à un hippocratisme digital et souvent à une détérioration de la fonction respiratoire puisqu'elle survient souvent lors d'un épisode de surinfection (58). Le traitement est ainsi basé sur l'éradication de l'infection et les AINS (57).
- sous forme d'ostéoporose. Le calcium et la vitamine D étant malabsorbés, la densité minérale osseuse (DMO) est diminuée. Le risque de fractures et de tassements vertébraux est fortement augmenté chez les patients MV. Une cyphose peut également survenir (54). Le patient doit être surveillé régulièrement par ostéodensitométrie, et est traité par supplémentation vitamino-calcique et biphosphonates (54).

3.5. Manifestations diverses

- Manifestations ORL

Les patients MV sont souvent atteints d'affections rhino-sinusiennes. En effet, dans les sinus, le mucus est de mauvaise qualité, comme dans les bronches. Il y a une inflammation et une infection chronique qui conduisent à une sinusite chronique puis à une polypose nasale. La formation de polypes à divers endroits entraîne la sensation de nez bouché. Les sinusites à répétition provoquent

des céphalées persistantes, des douleurs orbitaires, des hémoptysies et des rhinorrhées (56). Le traitement consiste en un lavage des fosses nasales ainsi que des corticoïdes locaux (54).

- Troubles électrolytiques

Lors d'un effort ou en cas de fortes chaleurs, les patients peuvent se déshydrater par perte de sels. C'est pourquoi le diagnostic de mucoviscidose peut survenir l'été, devant un tableau de déshydratation avec hyponatrémie, hypochlorémie et alcalose métabolique. L'apport en sel et en eau doit être suffisant pour pallier ces éventuelles déshydratations (42).

- Autres

D'autres complications peuvent survenir, comme un syndrome dépressif, une insuffisance surrénale ou une incontinence urinaire. Les malades ont souvent un retard de croissance et une puberté plus tardive que la moyenne (42).

4. DIAGNOSTIC ET DEPISTAGE

4.1. Diagnostic anténatal

4.1.1. Chez la famille

On peut faire le diagnostic anténatal chez les parents hétérozygotes qui ont déjà un enfant atteint : le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$ (11). Des méthodes de biologie moléculaire sont ensuite utilisées pour amplifier et séquencer le gène. Ces tests sont réalisés avant la grossesse ou à son tout début.

Ce diagnostic peut être réalisé chez des familles à risque plus faible, notamment chez les frères et sœurs de parents d'enfants atteints. Des tests génétiques ainsi qu'un test de la sueur est réalisé chez ces personnes afin d'éliminer le diagnostic de mucoviscidose (11, 59).

4.1.2. Chez le fœtus

L'étude de l'ADN est aussi réalisée chez le fœtus. Le diagnostic anténatal est réalisé en prélevant des villosités chorales à la 10^{ème} semaine d'aménorrhée. Les méthodes de biologie moléculaire évoquées

précédemment sont appliquées pour rechercher les mutations génétiques. La mutation la plus souvent retrouvée est la mutation Delta F 508 (11).

Le poumon est généralement normal jusqu'à la naissance. On pourra cependant détecter par échographie les lésions pancréatiques et les anomalies du mucus intestinal, qui existent dès la période fœtale (11).

4.2. Diagnostic sur dépistage néonatal

Le dépistage néonatal a été mis en place en 2002. Il permet de détecter les maladies dès le 3^{ème} jour de vie, afin de mettre en place une prise en charge adaptée le plus tôt possible. Il est effectué sur tous les bébés et consiste en un simple prélèvement de sang à l'aide d'une microlancette au bord externe du talon. La goutte de sang est déposée sur un papier buvard, puis séchée avant d'être envoyée à un laboratoire régional de dépistage.

Grâce à ce prélèvement, plusieurs maladies peuvent aujourd'hui être dépistées : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hypoplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose (seulement pour les enfants à risque) et la mucoviscidose (60).

Concernant la mucoviscidose, la Trypsine Immuno Réactive (TIR) est dosée. La trypsine est produite à partir du trypsinogène. Chez un individu sain, celui-ci est produit dans le pancréas et est transporté vers l'intestin grêle, où il est transformé en trypsine active. Cette enzyme sera responsable de la digestion des protéines. Dans le cas de la mucoviscidose, le mucus, trop épais, va empêcher le passage du trypsinogène du pancréas vers l'intestin grêle. Le trypsinogène va, de ce fait, passer dans le sang. La trypsine immunoréactive sera donc augmentée dans le sang. C'est cette augmentation qui est détectée lors du dépistage néonatal (seuil d'alerte > 55 µg/L). Ce test n'est interprétable que dans les premières semaines de vie. En effet, par la suite, la concentration de trypsine immunoréactive décroît avec l'évolution de la maladie (et notamment en raison de l'insuffisance pancréatique) (61).

Il faut noter que l'augmentation de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose. D'autres tests complémentaires seront nécessaires pour confirmer le diagnostic de la maladie, notamment le test de la sueur ou l'étude génétique (61).

Si le dosage biologique de la TIR effectué à la naissance est trop élevé, les parents doivent, s'ils sont d'accord, signer un consentement écrit. Ce consentement permet l'étude de l'ADN sur le même échantillon de sang séché qui a été prélevé au 3^{ème} jour de vie de l'enfant. Une trentaine de mutations du gène *cftr* sont recherchées sur cet échantillon (62). Le dosage de la TIR n'étant pas spécifique, l'étude génétique permettra de savoir si l'enfant est réellement atteint ou non.

Différentes situations peuvent être observées :

- Deux mutations sont découvertes : l'enfant est orienté vers le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) le plus proche de chez lui (*cf* paragraphe suivant). On effectuera alors un test de la sueur pour confirmer le diagnostic de la maladie (62).

Le test de la sueur consiste à mesurer la concentration de chlore dans la sueur par iontophorèse quantitative à la pilocarpine. Si la valeur est supérieure à 60 mmol/L à deux reprises, le diagnostic de mucoviscidose peut être affirmé. Si un résultat négatif ou des valeurs limites sont obtenus, une mesure de la différence de potentiel nasal peut confirmer le diagnostic. Ce test permet d'explorer in vivo les transports ioniques transépithéliaux. Chez un patient MV, cette mesure est basse par rapport au sujet sain (53).

- Une seule mutation est identifiée : l'enfant peut être porteur sain (le plus probable) ou être atteint de la mucoviscidose. Il doit donc effectuer un test de la sueur dans un CRCM (62).
- Aucune mutation n'est observée : on contrôlera à nouveau le taux de TIR. Si celui-ci reste élevé, on orientera l'enfant dans un centre spécialisé pour effectuer des examens complémentaires qui permettront le plus souvent d'annuler le diagnostic de la maladie (62).

Dans la figure 12, sont étudiés les différents cas rencontrés, ainsi que les décisions à prendre selon les situations rencontrées.

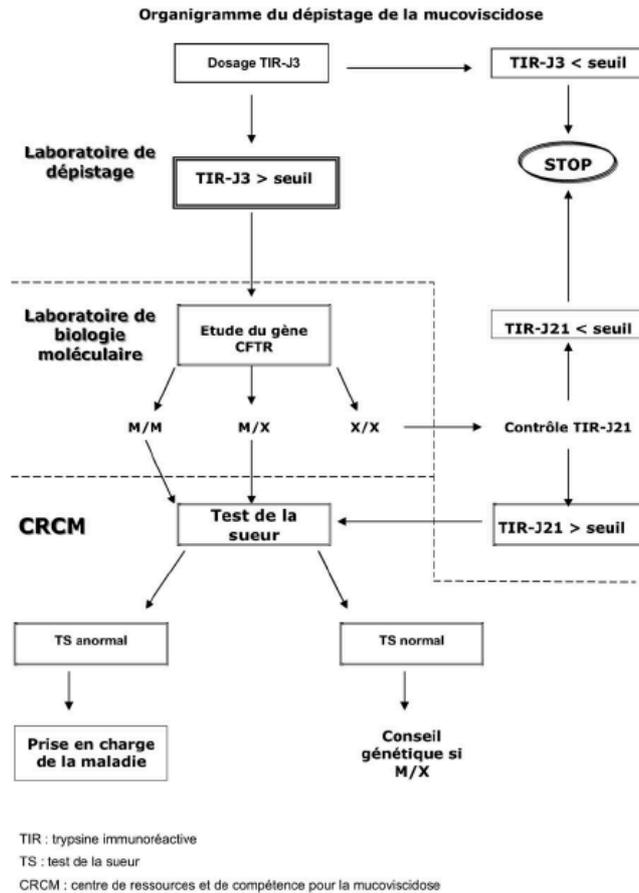


Figure 12 : Organigramme de dépistage de la mucoviscidose (63)

Parfois, il est difficile de prendre une décision quant au diagnostic : les tests ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer la maladie. Le test de la sueur peut être intermédiaire, les mutations peuvent être particulières ou absentes. En effet, il existe plusieurs formes cliniques de la maladie. Celle-ci s'exprimera de façon différente selon les cas (62).

4.3. Dépistage sur signes cliniques

On peut aussi découvrir la maladie suite à certains signes cliniques caractéristiques :

- l'iléus méconial, qui représente la manifestation initiale de la mucoviscidose dans 10 % des cas (11) ;
- une faible prise de poids, malgré un grand appétit ;
- une digestion difficile accompagnée parfois de douleurs abdominales ;
- des selles abondantes et grasses ;
- une toux chronique, fatigante, ainsi que des difficultés pour expectorer ;
- une sueur anormalement salée (64).

5. LES CENTRES DE PRISE EN CHARGE

5.1. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

Les soins sont organisés de façon bien définie par un Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), situé en milieu hospitalier. Il a sept missions :

- confirmer et expliquer le diagnostic de mucoviscidose ;
- effectuer des études génétiques ;
- assurer un suivi thérapeutique ;
- développement de la coordination des soins dans les réseaux de santé ;
- éducation thérapeutique des patients et de leur entourage ;
- recherche clinique ;
- évaluation de l'efficacité de l'organisation des soins (65).

Il y a 49 CRCM en France, dont 37 sont pédiatriques ou mixtes (65). Ils sont ouverts 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, afin d'assurer la continuité des soins (66). A Lyon, se trouvent un CRCM pédiatrique à l'Hôpital Femme Mère Enfant, et un CRCM adulte au Centre Hospitalier Lyon Sud.

Les soins sont coordonnés le plus souvent par une infirmière. Elle est chargée d'organiser les consultations, les hospitalisations, les cures intraveineuses à domicile... Les patients peuvent s'adresser à elle s'ils ont un problème ou besoin d'un conseil lié à leur maladie (67).

Un médecin référent est indispensable dans le parcours de soin d'un patient atteint de mucoviscidose. Celui-ci rencontre de nombreux spécialistes régulièrement, mais le médecin référent est celui qui aura une vision globale du malade. Chez les enfants, ce médecin est généralement un pédiatre (spécialisé ou non en pneumologie ou gastro-entérologie). Chez les adultes, ce sera le pneumologue dans la majorité des cas (67). À Lyon, les patients peuvent aussi être suivis en médecine interne.

Parmi les CRCM, deux ont été labellisés « centres de référence », dans le cadre du premier Plan Maladies Rares en 2006.

5.2. Les Centres de Référence Maladies Rares

Les Centres de Références Maladies Rares (CRMR) se situent à Nantes et à Lyon (le Centre de Référence de la Mucoviscidose regroupe le CRCM pédiatrique de l'Hôpital Femme Mère Enfant et de CRCM adulte du Centre Hospitalier Lyon Sud). Ils ont pour but d'assurer un niveau national d'expertise, et ainsi d'améliorer la prise en charge de la mucoviscidose sur l'ensemble du territoire français (68). Ils ont six objectifs :

- expertise : assurer la qualité des soins en mucoviscidose,
- recours : ils assurent une prise en charge personnalisée de certains patients (dans le cas d'une grossesse envisagée, d'un suivi de grossesse, ou pour le diagnostic de la mucoviscidose sur des signes cliniques non spécifiques de la maladie),
- recherche clinique, à l'échelle régionale, nationale et internationale,
- épidémiologie, par la rédaction du Registre Français de la Mucoviscidose,
- structuration de la filière,
- animation de la filière (68).

6. TRAITEMENTS

6.1. Recommandations générales

Les nourrissons atteints de mucoviscidose doivent être suivi par un CRCM pédiatrique ou mixte de façon régulière : tous les mois durant les 6 premiers mois, puis tous les 2 mois jusqu'à un an, puis tous les 3 mois le reste de leur vie. Les professionnels de ces centres, dès le diagnostic de la maladie, vont se mettre en contact avec des professionnels libéraux qui assureront le suivi ambulatoire du patient : médecin, kinésithérapeute... Ainsi, on pourra avoir un suivi complet du patient, tant sur le plan médical que diététique et psychologique (plutôt pour l'entourage tant que le patient est petit). La famille sera intégrée dans le processus d'éducation thérapeutique et pourra appréhender et gérer au mieux la maladie (59).

6.2. Prise en charge métabolique

6.2.1. Les extraits pancréatiques

Pour pallier l'insuffisance pancréatique exocrine, le patient doit prendre des extraits pancréatiques, par voie orale. Ces extraits contiennent trois enzymes différentes : la lipase (qui digère les graisses), la protéase (qui digère les protéines), et l'amylase (qui digère les sucres complexes comme l'amidon) (51). La posologie des extraits pancréatiques est exprimée en Unités Lipase (UL). Elle correspond à l'activité lipolytique des enzymes.

Ce sont des préparations enzymatiques sous forme de microsphères, contenues dans un enrobage gastro-résistant (Tableau 1). Les enzymes pancréatiques sont sensibles à l'acidité gastrique : elles sont donc gastroprotégées pour ne pas être détruites dans l'estomac (47). Pour les enfants en bas âge, les gélules peuvent être ouvertes et les granulés peuvent être mélangés à une compote (51).

Tableau 1 : Spécialités utilisées pour le traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine (56)

Spécialité	Enrobage gastro-résistant	Forme galénique	Activité enzymatique (Unités Ph Eur)		
			Lipolytique	Protéolytique	Amylolytique
CRÉON® 12 000 U	Oui	Gélule	12 000	700	12 000
CRÉON® 25 000 U	Oui	Gélule	25 000	1000	18 000
EUROBIOL® 25 000 U	Oui	Gélule	25 000	1250	22 500
EUROBIOL® 12 500 U	Non	Poudre	100 000	57 500	12 500

Le but de ce traitement est de favoriser l'absorption intestinale des graisses et des protéines, en faisant entrer les enzymes pancréatiques dans l'intestin grêle. Un traitement bien supporté génère une absence de douleurs abdominales, une absence de diarrhée grasseuse ainsi qu'une croissance

statur pondérale normale (47). La quantité d'enzymes nécessaire est variable selon l'âge, le poids du patient, ainsi que la quantité de graisse contenue dans les aliments qu'il consomme. La posologie peut être augmentée en cas de diarrhée ou d'inconfort digestif persistant (69).

Un surdosage en enzymes pancréatiques produit une colopathie fibrosante. Elle se caractérise par une obstruction intestinale distale résistante aux traitements médicaux, parfois accompagnée d'une diarrhée sanglante (47).

6.2.2. Prise en charge du diabète

Plusieurs objectifs sont à respecter pour mettre en place un traitement anti-diabétique. Il faut contrôler l'hyperglycémie pour limiter les complications aiguës et chroniques du diabète, et maintenir le meilleur état nutritionnel possible (52).

Le diabète de la mucoviscidose étant insulino-prive, un traitement par insuline est le plus approprié. Les schémas peuvent varier selon le profil glycémique du patient, l'évolution de son diabète ainsi que son mode de vie (52).

6.2.3. Acide ursodésoxycholique

En cas de signes d'obstruction biliaire, un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) doit être mis en place le plus tôt possible (Tableau 2). L'AUDC est un acide biliaire hydrophile, qui contribue à augmenter le flux biliaire (70). Ce traitement aide à prévenir l'aggravation de l'atteinte hépatique en retardant le développement de la cirrhose et de ses complications (49).

Tableau 2 : Spécialités disponibles pour le traitement de l'atteinte hépatobiliaire (56)

Spécialité	Forme galénique	Dosage
DELURSAN®	Comprimés	250 et 500 mg
URSOLVAN®	Gélules	200 mg

6.3. Prise en charge nutritionnelle

Une alimentation adaptée est primordiale dans le cas de la mucoviscidose. L'état nutritionnel d'un enfant atteint de la mucoviscidose à 2 ans conditionne sa fonction respiratoire à 6 ans. En effet, si un enfant est dénutri à deux ans, il a une fonction respiratoire diminuée et des capacités cognitives moindres par rapport à un enfant bien nourri. Il est donc essentiel d'obtenir un état nutritionnel satisfaisant dès ses premiers instants de vie. Les quantités absorbées par le patient peuvent atteindre 150% des apports journaliers recommandés dans la population générale, s'ils permettent d'assurer les objectifs de croissance staturo-pondérale (59).

6.3.1. Surveillance et évaluation

Le médecin surveille à chaque consultation le poids, la taille et le périmètre crânien, en les mesurant puis en les reportant sur les courbes de croissance (59).

On réalise un bilan diététique lors de l'évaluation initiale, puis à 6 mois, 1 an et 2 ans. Dès le diagnostic, on évalue également la fonction pancréatique de façon clinique puis biologique par le dosage de l'élastase fécale. Cette enzyme pancréatique n'est pas dégradée au cours du transit intestinal. Le dosage de l'élastase fécale est un dosage immunologique qui consiste à évaluer l'activité protéolytique d'origine pancréatique. Il mesure la sécrétion pancréatique résiduelle et permet de mettre en évidence une insuffisance pancréatique exocrine (71).

6.3.2. Supplémentation vitaminique

Avec la maldigestion des graisses, les vitamines liposolubles A, D, E et K sont mal absorbées par l'organisme (72). Des suppléments vitaminiques seront administrés en même temps que les extraits pancréatiques (Tableau 3).

Tableau 3 : Recommandations concernant la supplémentation vitaminique chez le patient MV (72)

Vitamines	Rôles	Posologie (prévention)	Spécialités remboursées dans la mucoviscidose	Sources
A (Rétinol, Carotène)	<ul style="list-style-type: none"> Anti-oxydant : Croissance cellulaire, Renouvellement des tissus, Immunité 	5000 à 10 000 UI/j	A313®	<ul style="list-style-type: none"> Produits animaux (abats, viande, poisson, jaune d'œuf) Produits végétaux (carottes, épinards, abricots, fruits rouges)
D	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore (minéralisation osseuse) Limite les risques d'ostéoporose 	400 à 1000 UI/j	<ul style="list-style-type: none"> STEROXYL® UVESTEROL D® ZYMA D® 	<ul style="list-style-type: none"> Poissons gras (hareng, sardine) Ensoleillement
E	<ul style="list-style-type: none"> Anti-oxydant : Protection des membranes cellulaires 	50 à 400 UI/j	<ul style="list-style-type: none"> TOCO 500® DERMORELLE® 	<ul style="list-style-type: none"> Huiles Fruits oléagineux (noisettes, amandes)
K	<ul style="list-style-type: none"> Formation des facteurs responsables de la coagulation du sang Fabrication de la trame osseuse (73) 	Pendant la première année de vie ou si antibiothérapie prolongée	VITAMINE K1 ROCHE®	<ul style="list-style-type: none"> Légumes verts Synthétisée par les bactéries intestinales
A, D, E, C		2 mL/j	UVESTEROL ADEC® Non remboursé	
Vitamines Hydro-solubles	Aucune supplémentation nécessaire si l'alimentation est normale			

La carence en vitamines A et E provoque une diminution de la trophicité des muqueuses ainsi qu'une diminution de l'immunité cellulaire. Cela peut participer à la dégradation de la fonction respiratoire (73).

6.3.3. Minéraux et oligo-éléments

Les patients MV, du fait de leur perte de sel par la sueur, sont sensibles à la déshydratation aigue. L'apport sodé est donc systématiquement augmenté, en particulier chez les nourrissons allaités, le lait maternel étant pauvre en sodium. La supplémentation sodée est adaptée en fonction de la natriurèse, et doit être augmentée en cas de forte chaleur ainsi que dans toutes les situations favorisant la perte en sel : diarrhée, fièvre, iléostomie... L'apport sodé total recommandé est d'environ 115 mg/kg/jour (59).

En cas de dénutrition, des carences en fer, zinc et sélénium peuvent apparaître. Il faut doser ces oligo-éléments avant de démarrer une supplémentation (73).

Plusieurs spécialités sont disponibles (Tableau 4).

Tableau 4 : Spécialités disponibles pour la supplémentation en oligo-éléments (56)

Oligo-éléments	Spécialités
Fer	<ul style="list-style-type: none"> - TARDYFERON® - TIMOFEROL® - FERROSTRANE®
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> - OLIGOSOL Zn® - GRANIONS Zn®
Sélénium	<ul style="list-style-type: none"> - OLIGOSOL Se® - GRANIONS Se®
Magnésium	<ul style="list-style-type: none"> - SPASMAG® - MAG 2®

6.4. Prise en charge des complications digestives

Le traitement des **reflux gastro-oesophagiens** débute d'abord par des mesures hygiéno-diététiques : éviter de s'allonger juste après les repas, limiter les boissons gazeuses et les repas épicés, surélever le lit, éviter le port de vêtements trop serrés (56). Les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent prescrits, par cure de 6 à 8 semaines, puis à la demande par la suite (46, 47). Dans les cas les plus sévères, un traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire. Il améliore l'état respiratoire du patient (74).

Le traitement de la **constipation** est identique à celui des patients non atteints de mucoviscidose. En plus des mesures hygiéno-diététiques, des laxatifs de type polyéthylène glycol comme le FORLAX® sont souvent prescrits. Dans tous les cas, il ne faut pas traiter la constipation par une réduction de posologie des extraits pancréatiques (47).

En cas de forme débutante de **SOID**, on commence par un traitement oral par réhydratation accompagnée de laxatifs osmotiques contenant du polyéthylène glycol (PEG), de type KLEAN PREP® ou MOVICOL®. Si besoin, une solution de PEG iso-osmotique per os peut être prescrite. La vidange est alors obtenue en 2 à 6h. Certaines formes compliquées d'occlusion nécessitent parfois une intervention chirurgicale. Pour prévenir ces problèmes, une bonne hydratation ainsi que l'optimisation du traitement par extraits pancréatiques sont recommandés (74).

6.5. Prise en charge psychologique

Les nombreuses contraintes imposées par les soins entraînent parfois de lourdes conséquences psychologiques chez les patients, et leur entourage (75). Celles-ci génèrent parfois des difficultés au niveau scolaire ou socio-professionnelles, qu'il faut évaluer (42). L'observance peut aussi être diminuée. La prise des traitements étant indispensable dans la mucoviscidose, il faut aider le patient pour qu'il accepte les protocoles et les applique quotidiennement, afin d'améliorer sa qualité de vie (42). Le soutien psychologique doit avoir lieu régulièrement (une fois par an par exemple), et pas seulement en période de vulnérabilité, de découragement ou d'observance diminuée (75).

Plusieurs professionnels de santé (psychologues, psychiatres, psychothérapeutes) peuvent intervenir. Ils procèdent selon le cas à une psychanalyse, une thérapie comportementale et

cognitive, ou une psychothérapie, par des médicaments. Ces professionnels sont rencontrés dans différentes structures : les CRCM, les centres médico-psychologiques, ou en ville (75).

6.6. Vaccinations

Il est conseillé de mettre en place des mesures d'hygiène afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Le calendrier vaccinal doit être respecté (59).

- les enfants et les adolescents doivent se faire vacciner contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, le pneumocoque, l'hépatite B, la rougeole, les oreillons, la rubéole (42). On peut proposer également la vaccination contre la varicelle. Si l'enfant est amené à partir dans des pays à risques, la vaccination contre l'hépatite A devra être réalisée (59).
- les adultes doivent être vaccinés contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, et l'hépatite A si nécessaire (42).

Le vaccin contre la grippe est aussi recommandé dès le 6^{ème} mois de vie. Il est également recommandé de vacciner l'entourage du patient. Avant ses 6 mois, la prophylaxie est assurée par la vaccination de l'entourage familial.

Les parents et grands parents devront également faire une injection de rappel contre la coqueluche (59).

6.7. Traitements des affections respiratoires

6.7.1. Surveillance et évaluation

Une surveillance de la fonction respiratoire est indispensable chez les patients MV. La flore bronchique est analysée au décours des séances de kinésithérapie. Si le patient présente une expectoration spontanée, un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) est réalisé. Les sécrétions peuvent aussi être récupérées par aspiration broncho-pulmonaire ou lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le LBA est l'examen de référence, mais il est très mal toléré par les patients. En l'absence d'expectoration, un écouvillonnage pharyngé peut être réalisé. Cet écouvillonnage permet

parfois la récupération d'un début d'expectoration. En fonction des germes retrouvés, une antibiothérapie adaptée sera mise en place (43, 59).

Une radiologie thoracique de face est réalisée lors de l'évaluation initiale, à 1 et 2 ans, puis au besoin en cas d'anomalie clinique. En cas de besoin, les patients peuvent aussi passer un scanner thoracique (59).

Des explorations fonctionnelles respiratoires sont aussi réalisées durant la première année de vie, en fonction de l'expertise locale (59).

6.7.2. Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire a trois rôles reconnus dans la mucoviscidose :

- elle permet un drainage bronchique ;
- elle aide aussi au prélèvement des sécrétions bronchiques pour les études bactériologiques, permettant la surveillance de la survenue d'une colonisation bactérienne.
- elle participe à la surveillance du statut respiratoire du patient. Présent au quotidien, le kinésithérapeute peut repérer une exacerbation débutante, par l'apparition ou l'aggravation d'un encombrement bronchique (76).

La kinésithérapie est souvent mise en œuvre dès le diagnostic, une fois par jour ou plus selon les symptômes. Les séances durent en général de 15 à 20 minutes, parfois sous oxygène si le patient est insuffisant respiratoire (38).

La technique est à adapter à chaque patient en fonction de son âge, de son encombrement bronchique et de son abondance, du stade évolutif de sa maladie et de son rythme de vie. Plusieurs techniques peuvent être utilisées : pourvu que le patient ait, à la fin de la séance, une augmentation du flux expiratoire (38).

Un autodrainage est possible, par la pratique d'une activité physique régulière. Tant que celui-ci n'est pas réalisable par le patient, les parents apprennent certaines techniques de kinésithérapie pour pouvoir désencombrer leur enfant (38).

Le kinésithérapeute peut aussi repérer l'apparition d'une cyphose (76).

6.7.3. L'aérosolthérapie

Dans le cas de la mucoviscidose, les traitements par aérosol sont très utilisés. Les bronchodilatateurs (bêta-2-mimétiques), les fluidifiants (RhDNase, sérum salé hypertonique), les anti-inflammatoires (corticoïdes inhalés), les antibiotiques (tobramycine, colistine), sont souvent administrés pour atteindre directement les bronches, et ainsi être plus efficaces (Tableau 5). Les appareils utilisés seront décrits dans la deuxième partie.

Tableau 5 : Principales molécules administrées par voie inhalée ayant l'AMM (77)

Principales molécules ayant l'AMM		Dosages	Délivrance	Prescriptions	Nébuliseurs recommandés
Bronchodilatateurs	Salbutamol (Ventoline®)	- 1,25 mg/2 mL - 2,5 mg/2 mL	Officine	Pédiatres, pneumologues	Pneumatiques à tamis
	Terbutaline (Bricanyl®)	- 5 mg/2 mL	Officine	Pédiatres, pneumologues	Pneumatiques à tamis
	Bromure d'ipratropium (Atrovent® enfant)	- 0,25 mg/1 mL - 0,25 mg/2 mL	Officine	Pédiatres, pneumologues	Pneumatiques à tamis
Anti-inflammatoires	Budésonide (Pulnicort®)	- 0,5 mg/2 mL - 1 mg/2 mL	Officine	Tous prescripteurs	Pneumatiques
	Béclométasone (Béclospin®)	- 400 µg/mL - 800 µg/mL	Officine	Tous prescripteurs	Pneumatiques
	Tobramycine (Tobr®)	- 300 mg/5 mL	Officine	- Initiale : hospitalière - Renouvellement par le médecin traitant	Pneumatiques (Pari LC Sprint) ou à tamis (Eflow rapid)
Antibiotiques	Colistine (Colimycine®)	- 1 MU/3 mL	Officine	Libre	Pneumatiques
	Pentacarinat (Pentacarinat®)	- 300 mg/6 mL	Officine	Initiale hospitalière	Pneumatiques (Respirgard II)
Anti-parasitaire	RhDNase (Pulmozyme®)	- 2,5 mg/2,5 mL	Officine	- Initiale : hospitalière - Renouvellement par le médecin traitant	Pneumatiques à tamis

6.7.3.1. Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs sont particulièrement utilisés dans la mucoviscidose. Ces médicaments interviennent sur la diminution des symptômes d'asthme et de l'hyperréactivité bronchique. Cette dernière génère une altération des parois bronchiques et une dilatation des bronches. L'objectif des bronchodilatateurs est, à moyen ou long terme, de stabiliser ou améliorer les fonctions respiratoires (76).

Les β 2-mimétiques sont très utilisés : le salbutamol (VENTOLINE®) et la terbutaline (BRICANYL®). Ils permettent d'améliorer les battements ciliaires, et donc la clairance mucociliaire (76).

Ils sont bénéfiques dans plusieurs situations.

- Tout d'abord, en phase d'exacerbation aiguë, les β 2-mimétiques de courte durée d'action contribuent à améliorer la situation clinique et le confort du patient.
- Les bronchodilatateurs de longue durée d'action sont prescrits en fonction des symptômes du malade, parallèlement à une évaluation clinique régulière.
- La nébulisation de β 2-mimétiques de courte durée d'action avant la séance de kinésithérapie permet de faciliter le drainage bronchique (76).

En revanche, l'utilisation des anticholinergiques comme l'ipratropium (ATROVENT®) n'est pas recommandée. En effet, ceux-ci auraient un effet néfaste sur la clairance mucociliaire. En effet, ils épaississent les sécrétions bronchiques et diminuent la toux, ce qui empêche la bonne élimination des sécrétions (43).

6.7.3.2. Les mucomodificateurs

Les patients MV ont des sécrétions respiratoires épaisses et visqueuses, difficiles à évacuer. Les mucomodificateurs permettent de les fluidifier, afin de pouvoir les éliminer plus facilement lors du drainage bronchique et des séances de kinésithérapie.

Plusieurs molécules sont utilisées :

- La rhDNase ou dornase alfa (PULMOZYME®) : la désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique. Elle est semblable à l'enzyme humaine chargée d'hydrolyser l'ADN extracellulaire. Celui-ci est libéré en grande quantité par les leucocytes altérés qui s'accumulent dans les sécrétions lors des infections respiratoires.

Cette hypercellularité est responsable de la viscosité du mucus. La dornase alfa permet donc, en clivant l'ADN extracellulaire, de diminuer la viscosité des expectorations (78). La clairance liée à la toux est également favorisée (43).

- Le sérum salé hypertonique : dans la mucoviscidose, les sécrétions sont déshydratées, et s'éliminent difficilement. Le sérum salé hypertonique améliore les caractéristiques rhéologiques du mucus, soit en modifiant sa structure moléculaire, soit par un effet osmotique. Ainsi, la clairance mucociliaire est facilitée. C'est un traitement peu coûteux et bien toléré, qui peut être utilisé en alternative ou en association à la dornase alfa (76).
- La N-acétyl-cystéine (MUCOMYST®) : elle améliore la qualité du mucus en rompant les ponts disulfures des mucoprotéines (10). Elle est utilisée à posologie de 1 à 2 ampoules de 5 mL par aérosol (56).

6.7.3.3. Les anti-inflammatoires

L'atteinte respiratoire est aggravée par l'inflammation des bronches, qu'il faut donc limiter. Plusieurs stratégies anti-inflammatoires ont été étudiées.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont pas démontré d'effet clinique significatif, et les effets indésirables sont relativement nombreux (épistaxis, hémorragie digestive, insuffisance rénale en cas d'association aux aminosides) (76).

La corticothérapie orale est utilisée dans deux cas : en cas d'aspergillose broncho-allergique, et s'il n'y a pas d'amélioration clinique après une exacerbation. Les corticoïdes par voie orale seront toujours prescrits en cure courte, 7 jours maximum, en surveillant la survenue d'effets indésirables (notamment une perturbation de la glycémie) (76).

La corticothérapie inhalée est utilisée chez 40% des patients MV. L'objectif des corticoïdes est d'améliorer la fonction pulmonaire et de diminuer l'hyperréactivité bronchique (79). Le médicament le plus utilisé est le budésonide (PULMICORT®). Les corticoïdes inhalés pouvant être responsables de candidoses oro-pharyngées, il est conseillé de se rincer la bouche après usage (80).

Les antibiotiques appartenant à la classe des macrolides (l'azithromycine en particulier) peuvent aussi être utilisés dans les infections chroniques au cours de la mucoviscidose. L'azithromycine

possède un effet anti-inflammatoire. Ainsi, elle permet de diminuer la fréquence des exacerbations, donc les cures antibiotiques IV deviennent moins nombreuses (81). Le traitement doit être réévalué tous les trois mois (43). L'efficacité de la cure est jugée en fonction de la clinique (diminution des sécrétions bronchiques, prise de poids), de l'ECBC, de l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) et de la radiographie du thorax (81).

6.7.4. Antibiothérapie par voie générale

6.7.4.1. Traitement de *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale du naso-pharynx. Il existe plusieurs types de souches : les *S. aureus* Sensibles à la Méricilline (SASM) qui affectent 50% des patients MV, et les *S. aureus* Résistants à la Méricilline (SARM), dont sont porteurs environ 10% des patients MV (81).

Une antibioprofylaxie primaire par pénicilline M est mise en place en Grance-Bretagne. Elle n'est pas recommandée en France en raison de l'absence de bénéfice clinique évident, ainsi que l'apparition plus précoce d'une colonisation pulmonaire par *P. aeruginosa* au niveau pulmonaire (82).

Un traitement antibiotique adapté est généralement mis en place pendant 14 jours (Tableau 6) (82).

Tableau 6 : Les principaux antibiotiques anti-*Staphylococcus aureus* (82)

Infections à SASM		Infections à SARM	
<p>Formes peu sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline-acide clavulanique IV ou PO : 3 à 6 g/j d'amoxicilline sans dépasser 600 mg/j d'acide clavulanique, en minimum 3 prises/j ou - Céphalosporines de 1^{ère} génération <ul style="list-style-type: none"> o Céfalexine PO : 100 mg/kg/j ou - Pristinamycine PO : 3000 mg en 3 prises/j ou - Cotrimoxazole PO : 2 à 3 cp/j dosés à 800/160mg en 2 à 3 prises/j ou - Clindamycine IV ou PO : 1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises par jour ou - Doxycycline PO : 200 mg/j en 1 ou 2 prises/j 		<ul style="list-style-type: none"> - Pristinamycine PO : 3000 mg en 3 prises/j ou - Cotrimoxazole PO : 2 à 3 cp/j dosés à 800/160mg en 2 à 3 prises/j ou - Clindamycine IV ou PO : 1800 à 2400 mg en 3 à 4 prises par jour ou - Doxycycline PO : 200 mg/j en 1 ou 2 prises/j <p>L'acide fusidique et la rifampicine peuvent être utilisés en association dans certains cas, mais exposent au risque d'acquisition rapide de résistance à la rifampicine.</p> <p>L'utilisation du linézolide reste controversée, mais pourrait devenir une alternative au traitement antibiotique parentéral chez les patients colonisés par SARM.</p>	
<p>Formes sévères</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pénicilline M IV : 100-150 mg/kg/j en 4 injections/j minimum <ul style="list-style-type: none"> o Cloxacilline IV ou PO : 50 mg/kg/j ou o Oxacilline IV : 50 mg/kg/j <p><i>La pénicilline M n'est pas administrée par voie orale, la biodisponibilité étant mauvaise</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> - Vancomycine IV : 30-40 mg/kg/j en 2 injections/j ou - Teicoplanine IV ou SC : 400 à 800 mg/j après dose de charge, en une injection/j 	

En cas d'infections sévères à SARM, le linézolide peut aussi être utilisé en raison des faibles résistances, mais il expose à des effets secondaires hématologiques et neurologiques, tels que des neuropathies irréversibles (83).

Les taux sériques de glycopeptides sont dosés pour adapter les posologies et éviter les variations inter-individuelles. La survenue d'effets indésirables doit être surveillée. Les β -lactamines ont une toxicité hépatique, et peuvent causer la survenue d'une allergie. Parfois, des antihistaminiques sont injectés (42).

6.7.4.2. Traitement de *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (*Pa*), un bacille à Gram négatif, est l'agent pathogène majeur chez les patients MV (84). La primo-colonisation survient généralement vers l'âge de 45 mois. Lors de cette infection initiale, les bactéries peuvent et doivent être éliminées. Après 1,8 ans de colonisation en moyenne, les souches deviennent mucoïdes et sont plus difficiles à traiter. Les bactéries développent plusieurs mécanismes de résistance. Elles sont capables de produire des biofilms, qui leur permettent d'échapper au système immunitaire de l'hôte. Elles produisent aussi de l'alginate (slime en anglais) qui augmente encore plus la viscosité des sécrétions bronchiques (85). Ces souches mucoïdes compliquent la prise en charge thérapeutique, et sont associées à un déclin plus rapide des fonctions respiratoires (81).

Un traitement antibiotique doit être mis en place le plus tôt possible (Tableau 7).

Tableau 7 : Les principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (85)

Voie orale	Voie intraveineuse	Voie inhalée
<p>- Ciprofloxacine PO : 40 à 50 mg/kg/j</p>	<p>- Céphalosporines 3^{ème} génération</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ceftriaxime : 100-200 mg/kg/j <p>- Aminosides</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tobramycine : 10mg/kg/j en 1 fois ○ Amikacine : 15 mg/kg/j en 1 fois <p>- Urédopénicillines</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pipéracilline : 300-400 mg/kg/j ○ Pipéracilline-Tazobactam : 300 mg/kg/j <p>- Carboxypénicillines</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ticarcilline : 300-600 mg/kg/j ○ Ticarcilline-Ac. Clav. : 300-600 mg/kg/j <p>- Carbapénèmes</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Imipénème : 60-100 mg/kg/j ○ Méropénème : 120 mg/kg/j 	<p>- Suspension pour nébulisation</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Colistine (COLIMYCINE®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-2 ans : 0,5-1 MUI/12h ▪ > 2 ans : 1-3 MUI/8 à 12h ○ Tobramycine (TOBI®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 300mg/12h ○ Aztréonam (CAYSTON®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 75mg/8 à 12h <p>- Poudre sèche</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Colistine (COLOBREATH®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 125 mg (1 662 500 UI)/12h ○ Tobramycine (TOBI® Podhaler®) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 ans : 112 mg/12h

Les taux sériques des aminosides doivent être mesurés afin d'adapter les posologies. Ces antibiotiques sont utilisés au long cours, il faut donc surveiller la survenue d'effets indésirables tels que l'oto-toxicité ou la néphrotoxicité. Un audiogramme est réalisé une fois par mois, et la créatinine est dosée au début, au milieu et à la fin de la cure. Les fluoroquinolones sont responsables de troubles articulaires tels que des tendinopathies ou des arthropathies. Les allergies aux β -lactamines doivent aussi être surveillées, ainsi que leurs effets hépato-toxiques (42).

L'objectif est d'éviter le plus possible la primo-colonisation par des mesures d'hygiène, afin de retarder le passage à la chronicité de l'infection (81).

En cas d'aggravation clinique, une antibiothérapie par voie IV est prescrite. Les cures systématiques trimestrielles par voie IV sont maintenues en cas de mauvaise observance du traitement inhalé, ou si le patient est plus stable avec un traitement IV répétés (43). Si les cures IV se rapprochent, la ciprofloxacine par voie orale peut être prescrite en intercure.

Le traitement au domicile du patient doit être privilégié, afin d'améliorer sa qualité de vie (81).

6.7.5. Antibiothérapie par voie inhalée

Trois antibiotiques ont l'AMM pour la voie inhalée dans la mucoviscidose : la tobramycine, la colistine, et l'aztréonam (86). Ils seront développés plus en détails dans la 3^{ème} partie. La nébulisation d'antibiotiques a plusieurs avantages. Elle permet :

- un ralentissement de la dégradation de la fonction respiratoire
- une diminution des exacerbations
- une concentration d'antibiotiques élevée avec des effets généraux limités (81).

6.7.6. La transplantation pulmonaire

Malgré les progrès thérapeutiques, la destruction pulmonaire est inévitable. La greffe est généralement proposée aux patients entre 25 et 30 ans. Dans la mucoviscidose, la greffe pulmonaire présente les meilleurs résultats de survie : 78% à un an. Par la suite, au fil du temps, une seconde greffe peut être nécessaire suite au développement d'une bronchiolite oblitérante (les petites bronches s'obstruent progressivement). Celle-ci ne se développe pas chez tous les malades. La mucoviscidose peut nécessiter parfois des doubles transplantations : poumons/foie, poumons/rein, poumons/pancréas, voire cœur/poumons dans certains cas (87).

PARTIE II

LES AEROSOLS

1. GENERALITES

Les médicaments inhalés à visée respiratoire sont très intéressants car ils permettent une action locale tout en limitant les effets systémiques. Les effets thérapeutiques sont plus rapides puisque les étapes d'absorption et de transport sont évitées. Par ailleurs, les effets secondaires sont moindres.

Les aérosols doivent avoir des caractéristiques précises pour pouvoir être déposés au bon endroit de l'arbre bronchique. Ces caractéristiques sont décrites par des termes précis définis dans le tableau 8, qui concernent la granulométrie de l'aérosol ainsi que la dose de médicament impliquée.

Tableau 8 : Définitions des termes utilisés pour caractériser les aérosols (86)

Termes	Définitions
Dose nominale (= charge)	Masse de médicament disponible dans le générateur d'aérosol. La dose est calibrée.
Dose totale émise ou dose délivrée (DTE)	Masse de médicament réellement disponible à la bouche du patient pour être inhalée.
Dose de particules fines (DPF)	Masse de particules de taille $< 5 \mu\text{m}$, au sein de la dose délivrée.
Fraction de particules fines (FPF)	DPF/DTE : Masse de particules de taille $< 5 \mu\text{m}$ / Masse de médicament émise
Diamètre Aérodynamique Médian en masse (DAMM)	Le DAMM divise la distribution en taille de l'aérosol en deux moitiés également réparties de part et d'autre du DAMM. Il est relié à la forme des particules mais aussi à leur densité : $\text{DAMM} = d\sqrt{\rho}$ avec d le diamètre géométrique et ρ la densité des particules.

Attention : le dépôt pulmonaire d'un aérosol peut être exprimé en pourcentage de la dose nominale (= charge) ou de la dose délivrée (= aérosol produit). Ces deux notions sont différentes.

Il est à noter qu'il existe une certaine différence entre la masse de médicament administrée initialement et la masse réellement active. Celle-ci représente 10 à 35% de la quantité initiale. La perte de masse se fait à différentes étapes du processus, et à plusieurs endroits dans les voies aériennes, comme indiqué sur la figure 13 (88).

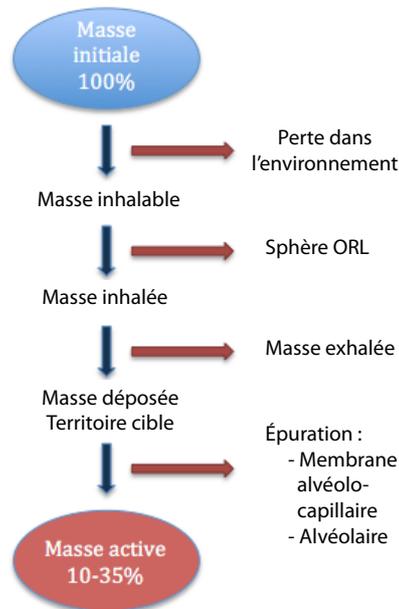


Figure 13 : Administration d'un aérosol : perte de masse (88)

2. PHYSIQUE DES AEROSOLS

Avant d'étudier les différents types d'appareils utilisés, nous allons présenter les différents mécanismes de dépôt des aérosols au niveau pulmonaire.

2.1. La taille des particules

Il est important de préciser que le nombre de paramètres nécessaires à la description de la taille des particules d'aérosol augmente avec la complexité de leur forme. En effet, selon les différents types d'appareils utilisés, les particules produites sont différentes. C'est la raison pour laquelle on raisonne en terme de Diamètre Aérodynamique Médian en Masse (DAMM). Cette mesure prend en compte à la fois le diamètre géométrique des particules, leur forme, et leur densité (89). Elle divise la distribution en taille de l'aérosol en deux moitiés également réparties autour du DAMM, comme illustré sur la figure 14.

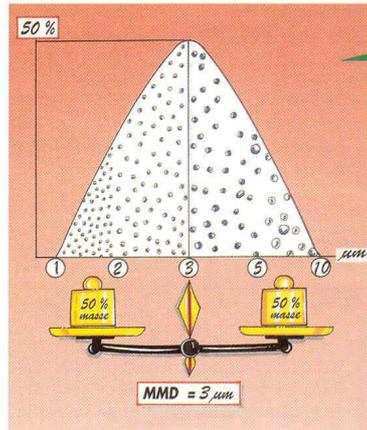


Figure 14 : Diamètre Aérodynamique Médian en Masse (89)

La formule est : $DAMM = d \times \sqrt{\rho}$, avec d le diamètre géométrique des particules et ρ leur densité. Cela permet de comparer les différents appareils d'une façon unique, d'avoir les mêmes critères en regard.

L'aérosol, sous forme de gouttelettes ou de particules de poudre, doit être de taille appropriée. Selon la taille des particules, les sites de dépôt sont différents (Figure 15).

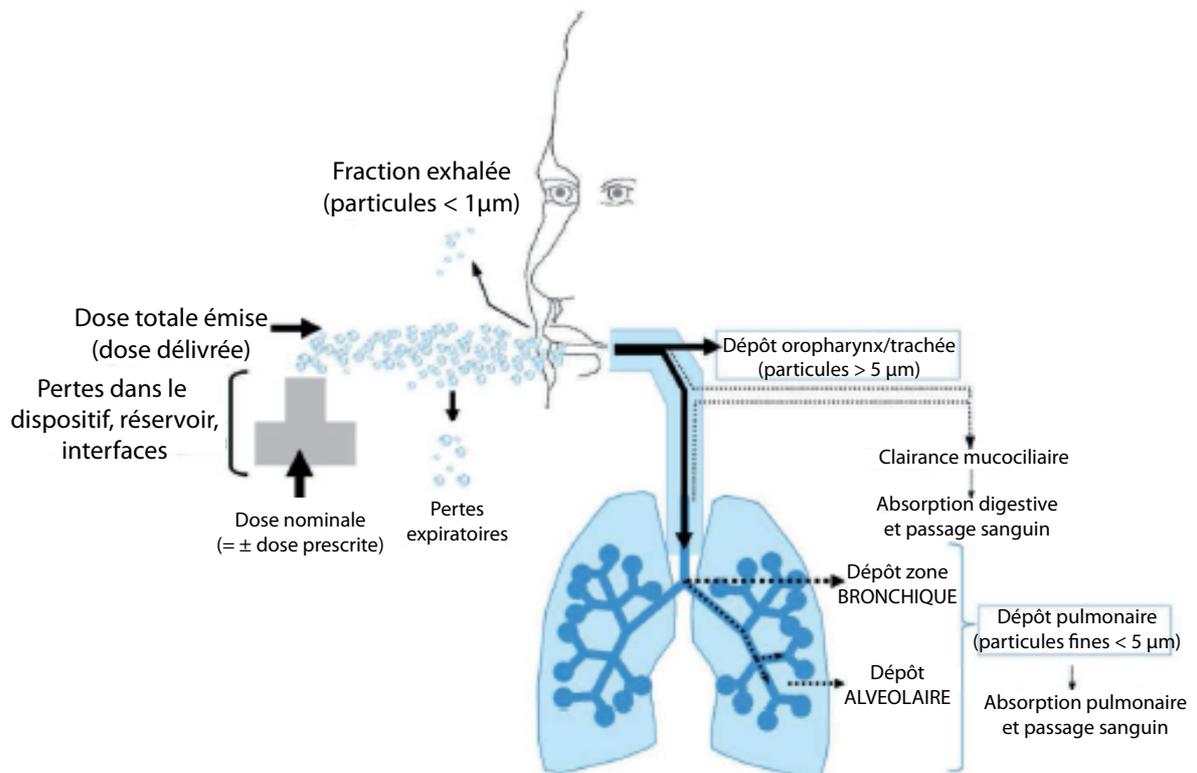


Figure 15 : Administration et dépôt d'aérosol (86)

Le médicament traverse la bouche, l'oropharynx, le larynx, la trachée, avant de se déposer dans les poumons selon la taille et les cibles à atteindre. Dans le cas de l'asthme, on cherche à atteindre les muscles lisses bronchiques, tandis que dans les infections des poumons profonds, comme dans la mucoviscidose, on visera les sacs alvéolaires. On utilisera des particules beaucoup plus fines. Par ailleurs, les patients MV ont des bronches de diamètre très rétréci, du fait de l'inflammation et de la viscosité du mucus. Ainsi, les molécules de grande taille sont inefficaces puisqu'elles ne parviennent pas à pénétrer en profondeur dans le poumon.

La taille des particules doit être comprise entre 0,5 et 10 μm pour pouvoir pénétrer dans le système respiratoire (90). Si elles sont trop petites, elles seront exhalées avec l'expiration, sans atteindre leur cible d'action.

- Les grosses particules, ayant un DAMM supérieur à 5 μm , sont impactées au niveau ORL.
- Les particules > 5 μm ont une masse et une inertie importantes. Elles s'impactent directement dans l'oropharynx, ne pouvant pas suivre les courants d'air entrant dans la trachée. Elles sont responsables des effets indésirables locaux des corticoïdes tels que les candidoses buccales ou les dysphonies (91). Les grosses particules doivent donc être en quantité la plus faible possible.
- Les particules < 5 μm sont destinées à se déposer dans les poumons. Elles représentent la Fraction de Particules Fines (FPF). Cette fraction de particules, aussi appelée fraction respirable, caractérise la capacité d'un dispositif d'inhalation à cibler les poumons. Les appareils produisent donc généralement une quantité significative de particules respirables.
 - o les particules de taille comprise entre 1 et 5 μm se déposent principalement dans la zone bronchique, dite zone de conduction, des poumons.
 - o les plus petites particules, de 0,5 à 1 μm , diffusent dans les alvéoles selon des mouvements browniens.

La taille des particules caractérise le comportement physique ainsi que la cinétique. Leur diamètre conditionne le mode de dépôt des molécules : il en existe trois, qui seront détaillés dans le paragraphe ci-dessous.

2.2. Le dépôt des aérosols

Suivant la taille des particules, celles-ci peuvent se déposer dans les voies respiratoires selon 3 modes différents : l'impaction, la sédimentation ou la diffusion (Figure 16) (92, 93).

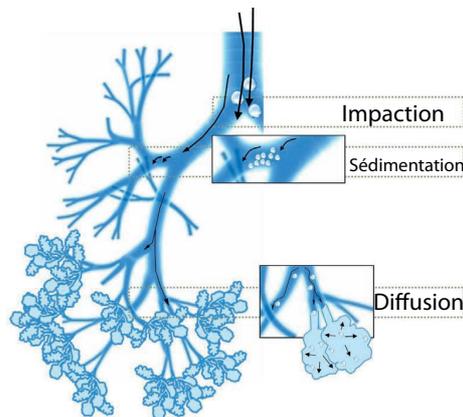


Figure 16 : Les trois modes de dépôt des particules d'aérosol pénétrant dans les voies respiratoires (86)

2.2.1. L'impaction

Les plus grosses particules (dont le DAMM est supérieur à $5\ \mu\text{m}$) ainsi que celles qui ont une vitesse importante (provoquée par une respiration rapide), sont projetées sur les parois dans les courbures ou les croisements des voies respiratoires (Figure 17). Elles se déposent principalement au niveau ORL, étant trop lourdes pour aller plus loin dans la trachée (90).

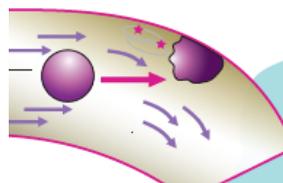


Figure 17 : Le phénomène d'impaction (90)

2.2.2. La sédimentation

Les particules plus petites, ayant un DAMM compris entre 1 et 5 μm , se déposent au niveau trachéobronchique. Celles-ci retombent dans les bronches sous l'effet de la pesanteur, comme on peut le voir en figure 18. Les particules sont entraînées, selon les forces de la pesanteur, dans un mouvement de descente vers la paroi bronchique. La vitesse de ces particules est moins importante (89). Une respiration lente et profonde, avec une pause après inspiration favorise le dépôt de ces molécules au niveau des petites bronches et des bronchioles (90).

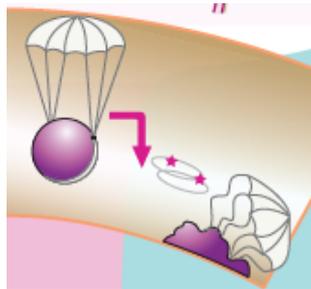


Figure 18 : Le phénomène de sédimentation (90)

2.2.3. La diffusion

Les particules les plus fines, dont le DAMM est compris entre 0,5 et 1 μm , sont animées d'un mouvement brownien. Ainsi, elles sont projetées de façon aléatoire sur les parois (Figure 19). Ce phénomène se produit dans les voies respiratoires de très petit calibre, il permet un dépôt pulmonaire profond (90).

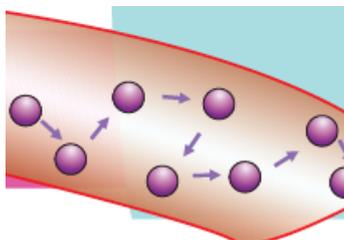


Figure 19 : Le phénomène de diffusion (90)

3. LES DIFFERENTS INHALATEURS

De nombreux mécanismes existent pour permettre une aérosolisation des médicaments. Les différents appareils sont choisis selon la pathologie du patient. Plusieurs facteurs conditionnent le dépôt des particules dans l'arbre bronchique :

- le comportement du patient entre en jeu : en effet, avec les aérosols doseurs et les inhalateurs de poudre sèche, il doit faire une inspiration lente et profonde pour permettre le dépôt des particules moyennes et petites au niveau trachéobronchique. De plus, les particules les plus fines ont tendance à ressortir à l'expiration. Pour les retenir, il est nécessaire que le patient retienne sa respiration quelques secondes avant d'expirer. Ainsi, les fines particules auront le temps de diffuser jusque dans les alvéoles. Ce n'est pas le même procédé avec les nébuliseurs, avec lesquels le patient doit inspirer et expirer normalement.
- l'état pathologique du patient : en effet, si le malade a une obstruction des bronches, ou un rétrécissement de celles-ci à cause de la viscosité du mucus, un médicament administré par aérosol doseur ou inhalateur de poudre sèche n'est pas assez efficace. Les particules produites ne sont pas assez fines pour atteindre le poumon profond. Un traitement par nébulisation est donc nécessaire dans ces cas là.

Nous parlerons ici des aérosols doseurs, des inhalateurs de poudre sèche (ou DPI, pour Dry Powder Inhalers), et des nébuliseurs.

3.1. Les aérosols doseurs

Le premier type d'appareil que nous étudierons est l'aérosol doseur, le plus couramment utilisé en pratique, fréquemment retrouvé en officine et souvent utilisé dans la mucoviscidose. Il en existe plusieurs sortes : les aérosols doseurs pressurisé, et les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés.

Les aérosols doseurs sont des dispositifs d'inhalation portables, généralement conditionnés avec le médicament. Il y a 3 sortes d'aérosols doseurs sur le marché, que nous allons détailler.

3.1.1. Les aérosols doseurs pressurisés

Les aérosols doseurs pressurisés sont des appareils où le médicament est conditionné avec un gaz propulseur. Ils sont constitués d'une valve doseuse, d'un réservoir de médicament (appelé aussi canister), d'un bouton poussoir permettant l'activation du mécanisme, et parfois d'un compteur de doses, qui permet au patient de voir combien il peut encore prendre de bouffées avec son flacon (Figure 20).

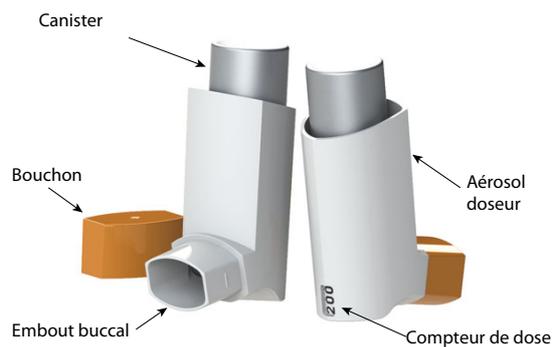


Figure 20 : Un aérosol doseur avec compteur de doses (94)

Le principe actif est sous forme de solution ou en suspension, comme on peut le voir sur la figure 21. Il est mis en présence d'un gaz propulseur liquéfié, qui sert de source d'énergie et d'agent dispersant, parfois d'un surfactant, aux propriétés lubrifiantes et dispersantes, ainsi que d'un co-solvant.

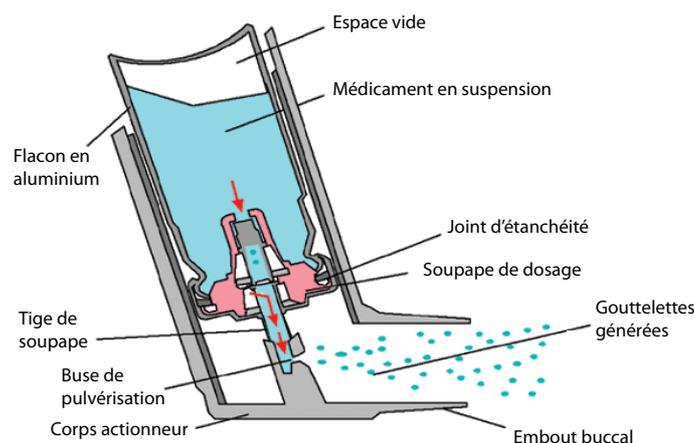


Figure 21 : Mécanisme d'un aérosol doseur (95)

Ces dispositifs regroupent les spécialités Ventoline® (salbutamol), Serevent® (salmétérol) qui sont des bronchodilatateurs. Dans la mucoviscidose, les β 2-mimétiques de courte (salbutamol, terbutaline) ou longue durée d'action (salmétérol) sont très utilisés. Ils permettent de diminuer les symptômes d'asthme et d'améliorer les fonctions respiratoires. Avant une séance de kinésithérapie respiratoire, les β 2-mimétiques de courte durée d'action sont donnés pour faciliter le drainage bronchique (76).

Les spécialités Pulmicort® (budésonide) et Bécotide® (béclométhasone) sont des corticoïdes administrés eux aussi par un aérosol doseur. Les anti-inflammatoires stéroïdiens, en particulier le budésonide, sont utilisés dans la mucoviscidose afin d'améliorer la fonction respiratoire et de diminuer l'hyperréactivité bronchique (76).

Ces appareils imposent la coordination main-bouche : le patient doit appuyer sur le dispositif en même temps qu'il inspire, pour assurer l'administration correcte du médicament. Cependant, de nouveaux dispositifs ont été développés afin de s'affranchir de cette coordination : les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés. C'est une innovation technologique qui améliore la dispensation du médicament. Il faut cependant noter que ce dispositif n'est pas disponible pour toutes les molécules actives existantes.

3.1.2. Les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés

Ces nouveaux dispositifs sont les aérosols doseurs pressurisés auto-déclenchés, dont l'avantage est de simplifier la coordination main bouche.

À la différence des aérosols doseurs de liquide pressurisé simples, ces dispositifs ont pour particularité de générer l'aérosol automatiquement à l'inspiration. Un levier, qui est mis en évidence sur la figure 22, doit être redressé pour actionner le dispositif. La dose d'aérosol est ensuite libérée dès que le patient inspire dans le dispositif.



Figure 22 : Un aérosol doseur auto-déclenché : l'Autohaler® (96)

Les spécialités Airomir® Autohaler® (salbutamol) (Figure 22), Qvar® Autohaler® (béclométasone) sont dotés de cette technologie.

La coordination des gestes n'est pas nécessaire avec ces dispositifs. Le dépôt pulmonaire est ainsi amélioré chez ces patients (97). L'Autohaler® est activé avec un flux inspiratoire d'environ 30 L/min. Ce type de mécanisme permet une bonne diffusion du principe actif, tout en limitant les pertes de médicament. Cependant, certains patients ne peuvent pas déclencher le mécanisme, n'ayant pas un débit inspiratoire suffisant (98). Ils sont donc contraints d'utiliser d'autres appareils.

Un amorçage, schématisé sur la figure 23, doit également être réalisé avec ces dispositifs. L'aérosol est libéré en relevant le levier et en actionnant la languette située en bas du dispositif.

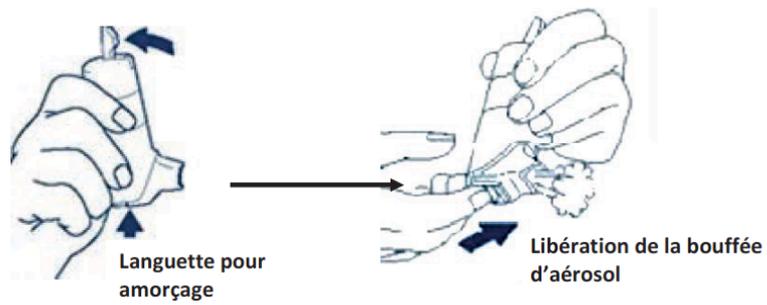


Figure 23 : Amorçage d'un aérosol doseur auto-déclenché (86)

3.1.3. Avantages et inconvénients des aérosols doseurs

Ces aérosols doseurs présentent donc de nombreux avantages, mais ont aussi quelques inconvénients qui sont exposés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Les avantages et les inconvénients des aérosols doseurs (86)

Exemples de spécialités	Avantages	Inconvénients
<p>Aérosols doseurs standards</p> <ul style="list-style-type: none"> - VENTOLINE® - SEREVENT® - PULMICORT® - BECOTIDE® - SYMBICORT® - FLIXOTIDE® - SERETIDE® - BECLOSPRAY® - FORMOAIR® - QVARSPRAY® - INNOVAIR® - FORMODUAL® - BECLOJET® 	<ul style="list-style-type: none"> - Portable et compact - Dose prise rapidement - Grande reproductibilité dans les prises 	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne coordination main-bouche nécessaire (en cas d'inhalation trop rapide, le médicament se déposera au niveau oropharyngé au lieu d'aller dans les poumons) - Préparation et amorçage nécessaires pour la 1^{ère} utilisation ou après une longue période sans utilisation - L'appareil doit être maintenu droit - Compteur de dose rare (Seretide®, Ventoline®)
<p>Aérosols doseurs auto-déclenchés</p> <ul style="list-style-type: none"> - AIRROMIR® Autohaler® - QVAR® Autohaler® 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation possible en cas de coordination main-bouche impossible, chez les enfants ou les personnes âgées 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicament non dissociable du dispositif - Entraînement nécessaire : nécessité de faire une inspiration lente et non interrompue dans le dispositif - Ne doit pas être utilisé avec une chambre d'inhalation (voir ci-dessous)

Chez certains patients, la coordination main-bouche nécessaire pour la bonne utilisation de ces appareils n'est pas possible : chez les bébés, les jeunes enfants, les personnes handicapées, les personnes âgées souffrant de pathologies diverses comme l'arthrose... Ces personnes peuvent utiliser un dispositif leur permettant une bonne administration de leur aérosol : la chambre d'inhalation.

3.1.4. Les chambres d'inhalation

Les chambres d'inhalation sont des dispositifs qui ne s'utilisent qu'avec les aérosols doseurs pressurisés standards.

Les aérosols doseurs pressurisés utilisés seuls ont montré une mauvaise utilisation chez 50 à 76% des patients, en particulier chez les enfants (99). C'est pourquoi on ajoute les chambres d'inhalation sur l'aérosol doseur pour permettre une meilleure administration du médicament.

3.1.4.1. Principe

La chambre d'inhalation crée un espace de rétention qui permet au patient de prendre le temps d'inspirer la plus grande quantité de médicament possible. Les chambres d'inhalation ralentissent et stockent l'aérosol. Les patients ne pouvant pas coordonner leurs gestes peuvent ainsi inhaler leur traitement à leur rythme, tout en assurant le dépôt ciblé des molécules (Figure 24). L'aérosol doseur est fixé au niveau de l'orifice de branchement (Figure 24.1). Le patient doit placer sa bouche autour de l'embout buccal, et activer le dispositif d'aérosol pour libérer une dose (Figure 24.2). Celle-ci est stockée dans le corps de la chambre (Figure 24.3). Le patient peut prendre son temps pour inspirer la dose. L'air expiré est évacué vers l'extérieur grâce à des ouvertures (Figure 24.4). Les valves anti-retour permettent d'éviter que l'air revienne dans le corps de la chambre (Figure 24.5).

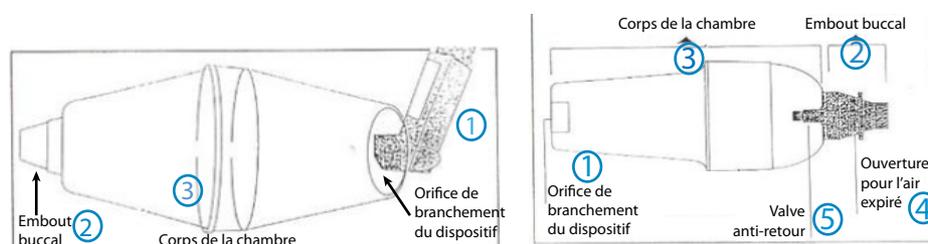


Figure 24 : Chambre d'inhalation, principe de fonctionnement (100)

La chambre d'inhalation permet aussi de produire de plus petites particules, par l'évaporation du gaz liquide. Celles-ci sont susceptibles de se déposer dans les poumons, tout en diminuant l'impaction au

niveau oro-pharyngé (99). Le dépôt pulmonaire est meilleur, en particulier chez les enfants en bas âge et certains adultes (101, 102). Le dépôt de médicament étant diminué dans l'oropharynx, les effets secondaires, notamment des corticoïdes, sont diminués (86).

3.1.4.2. Les différents types de chambre d'inhalation

Des variations techniques existent entre les appareils, qui sont notifiées dans le tableau 10. Le volume varie de 130 à 800 mL, la valve peut être présente ou non. Un sifflet signale sur certains dispositifs un débit inspiratoire trop élevé. La présence d'un double flux peut améliorer l'administration des fines particules. Les chambres sont actuellement toutes de faible volume. En effet, celles de grand volume sont trop encombrantes et non adaptées au volume courant pédiatrique (99).

Tableau 10 : Caractéristiques générales des chambres d'inhalation commercialisées en France en 2013 (99)

Nom	Image	Volume (mL)	Modèles/masques	Particularités
Ablespacer®		135	<ul style="list-style-type: none"> 3 tailles : - 0-1 an - 2-6 ans - > 6 ans et adultes 	<ul style="list-style-type: none"> Sifflet se déclenchant à partir d'une inspiration de 50 mL
Aerochamber Plus®		150	<ul style="list-style-type: none"> 3 tailles : - 0-18 mois - 1-5 ans - Adulte (avec embout buccal) <p>(modèles pédiatriques avec masque adapté)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Chambre d'inhalation à changer tous les ans - Antistatique
Arrow® ou Flo+®		160	<ul style="list-style-type: none"> 2 tailles de masque : - 0 à 18 mois - 18 mois à 6 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Embout buccal amovible - 2 tailles de masques vendues ensemble - Modèle antistatique à venir
L'Espace®		220	<ul style="list-style-type: none"> 3 tailles : - 0-2 ans - 2-6 ans <p>(modèles pédiatriques avec masque adapté)</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 6 ans (modèle adulte avec embout buccal) 	

Nom	Image	Volume (mL)	Modèles/masques	Particularités
Itinhaler®		325	2 tailles de masques : - < 9 mois et < 6 ans	- Antistatique - Silicone souple ; pliable
OptiChamber Diamond®		140	3 tailles de masque : Small, Medium, Large	- Antistatique - Sifflet
Tipshaler®		260	2 tailles de masque : - < 9 mois - < 6 ans	
Vortex®		210	3 tailles : - < 2 ans - 2 ans - > 6 ans et adulte	- Antistatique - Changement une fois par an du masque (ou embout buccal) ainsi que des valves (vendus séparément)
BabyHaler®		350	2 tailles de masque : - 0-3 mois - 3 mois - 5 ans	- Livré avec 2 valves de rechange - Démontable - A changer après 6 mois d'utilisation

3.1.5. Avantages et inconvénients des chambres d'inhalation

Les chambres d'inhalation, présentant de nombreux avantages quant à l'administration des traitements, ont cependant certains inconvénients. Ces aspects sont relevés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Avantages et inconvénients des aérosols doseurs accompagnés d'une chambre d'inhalation (86)

Avantages		Inconvénients
Aérosols doseurs standards + Chambre d'inhalation	<ul style="list-style-type: none"> - Ne nécessite pas de coordination main-bouche - Dépôt oropharyngé plus faible et dépôt pulmonaire plus important (<i>comparé aux aérosols doseurs standards seuls</i>) - Administration efficace en urgence (en cas de crise aiguë d'exacerbation) - Expiration possible (si présence d'une valve) - Option : sifflet pour signaler un flux inspiratoire trop fort - Développement d'espaces antistatiques (Aérochamber®) ou intégration de feuillets métalliques (Vortex®) pour garantir une bonne dose de médicament à inhaler (86) 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût plus élevé - Moins pratique au niveau portabilité (chambre d'inhalation souvent oubliée lors des départs en vacances) - Performance des aérosols doseurs réduite par diminution de la dose de médicament produite → quantité disponible pour l'inhalation diminuée - Diminution de la dose de médicament due à l'électrostatisme des espaces plastiques (médicament retenu dans la chambre) (103) - Précautions particulières pour le nettoyage - Etapes d'utilisation à respecter - Sifflets parfois considérés comme un jeu par les enfants

3.1.6. Précautions à prendre

Certaines recommandations doivent être respectées au quotidien lors de l'utilisation des chambres d'inhalation.

- il faut veiller à produire une seule dose de médicament à l'intérieur de la chambre avant de l'inhaler. En effet, des turbulences sont créées en présence de plusieurs doses, ce qui favorise la rétention de médicament sur les parois du dispositif (104).
- après introduction de la dose dans la chambre, celle-ci doit être inhalée tout de suite afin d'éviter le dépôt par sédimentation du médicament à l'intérieur du dispositif (104).
- la chambre doit être nettoyée et rincée régulièrement en respectant la notice fournie par le fabricant, pour conserver la valve fonctionnelle ainsi que pour des raisons d'hygiène. Certaines études montrent qu'en nettoyant la chambre à l'aide de détergent permet de diminuer de façon transitoire l'électrostatisme dans certaines chambres, améliorant le dépôt pulmonaire (105, 106).

Il existe un autre type d'aérosol doseur : l'inhalateur de poudre sèche.

3.2. Les inhalateurs de poudre sèche ou Dry Powder Inhalers (DPI)

Ces dispositifs sont des aérosols doseurs de poudre sèche. Ici, le médicament est conditionné sous forme de poudre. C'est l'effort d'inhalation par le patient qui génère l'aérosol. Les particules de poudre sont dispersées en aérosol dans le flux d'air inspiratoire du patient. Il n'y a pas de gaz propulseur dans ces appareils. Ils sont équipés d'un mécanisme d'aérosolisation, d'un mécanisme de désagrégation, d'un compteur de doses ainsi que d'une interface qui permet au patient de prendre son traitement par la bouche (107).

3.2.1. Formulation

Le principe actif, sous forme de poudre, peut être administré seul ou associé à un ou plusieurs excipients, notamment le lactose. Celui-ci, constitué de particules de 60 à 80 μm de diamètre, est un agent dispersant. Il aide au transport du principe actif, et permet sa bonne administration en facilitant la dispersion de la poudre. Le mélange est conditionné directement dans le dispositif. Lors de l'inspiration du patient, les particules seront mises en suspension dans l'air.

La poudre passe au travers d'un mécanisme comparable à une grille, qui va séparer le principe actif du lactose (Figure 25). Ce mécanisme de désagrégation de la poudre en particules fines définit le niveau de résistance interne à l'écoulement d'air de l'appareil. Cette résistance, accompagnée du débit inspiratoire du patient, permettra de générer l'aérosol.

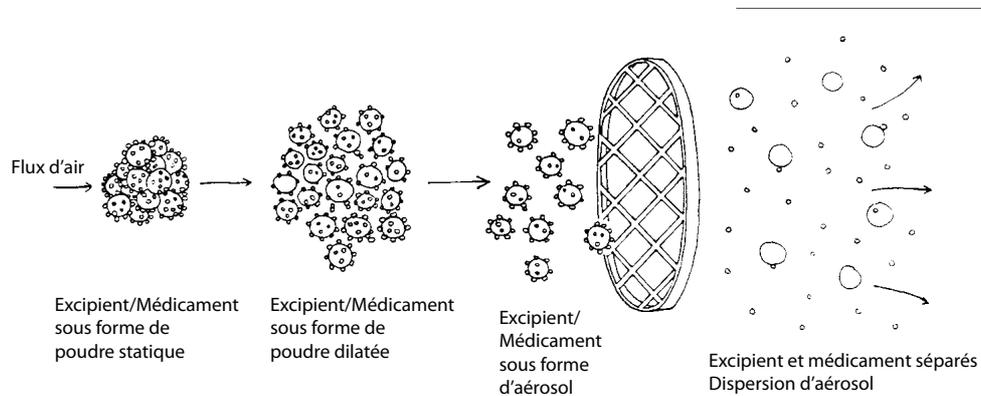


Figure 25 : Mécanisme de désagrégation (représenté par une grille) des particules de principe actif et de l'excipient (107)

Le flux inspiratoire, associé à la résistance interne du dispositif, produit des turbulences dans l'appareil. Celles-ci se traduisent sous forme de bruits. Les particules de principe actif peuvent, après avoir été dispersées, traverser les voies respiratoires supérieures et atteindre les poumons. Les particules de lactose, étant trop grosses pour atteindre les voies respiratoires, s'impacteront dans l'embout buccal, la bouche et la gorge du patient.

3.2.2. Mécanisme

Le patient doit tout d'abord amorcer le dispositif, en actionnant un mécanisme (soit en le tournant, soit en appuyant sur un levier selon les appareils). Cela permet de percer la capsule contenant le médicament pour les dispositifs unidoses, ou préparer une dose pour les dispositifs multidoses (Figure 26). Cette étape d'amorçage est primordiale pour la réussite du traitement inhalé. Si elle n'est pas réalisée, l'aérosol ne sera pas produit, même si le patient inspire fortement par la suite (108).

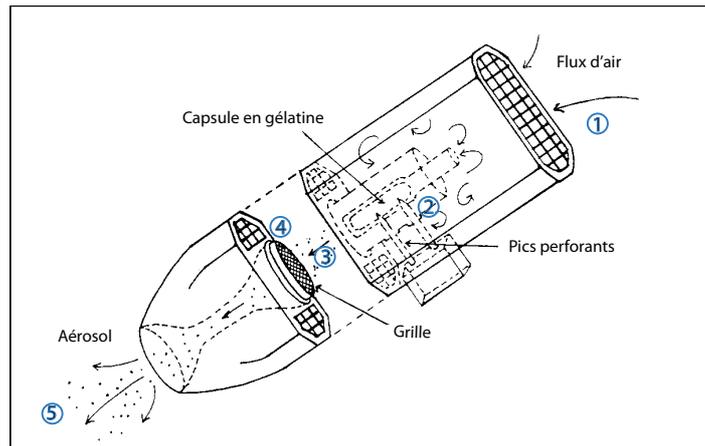


Figure 26 : Composition d'un inhalateur de poudre sèche avec capsule de poudre à insérer (109)

- Etape 1 : Entrée d'air ambiant dans l'appareil
- Etape 2 : Perforation de la gélule contenant la poudre sèche
- Etape 3 : Libération de la poudre sèche
- Etape 4 : Passage de la poudre au travers d'une grille pour calibrer la taille des particules
- Etape 5 : Génération de l'aérosol pouvant être inspiré par le patient

Pour obtenir sa dose de médicament, le patient expire d'abord au maximum, afin d'éliminer l'air de ses poumons (110). Il porte ensuite l'appareil à sa bouche, et inspire afin de générer l'aérosol de poudre (Figure 26). L'inspiration doit être forte dès le départ, afin de générer une grande quantité de fines particules (111). Généralement, un débit inspiratoire élevé permet un dépôt pulmonaire plus important. Cependant, dans certains cas, un débit d'inspiration trop élevé par rapport au débit optimal peut engendrer de moins bonnes performances (112).

Il ne faut pas expirer dans le dispositif : cela cause une perte importante du médicament, ainsi qu'une humidification du dispositif (113).

Le mélange principe actif-excipient peut être inséré dans des dispositifs différents :

- soit dans un réservoir multidoses (Figure 27a),
- soit sous forme de doses individualisées dans un blister (Figure 27b),
- soit dans des dispositifs unidoses avec capsule devant être insérée par le patient dans le dispositif (Figure 27c).

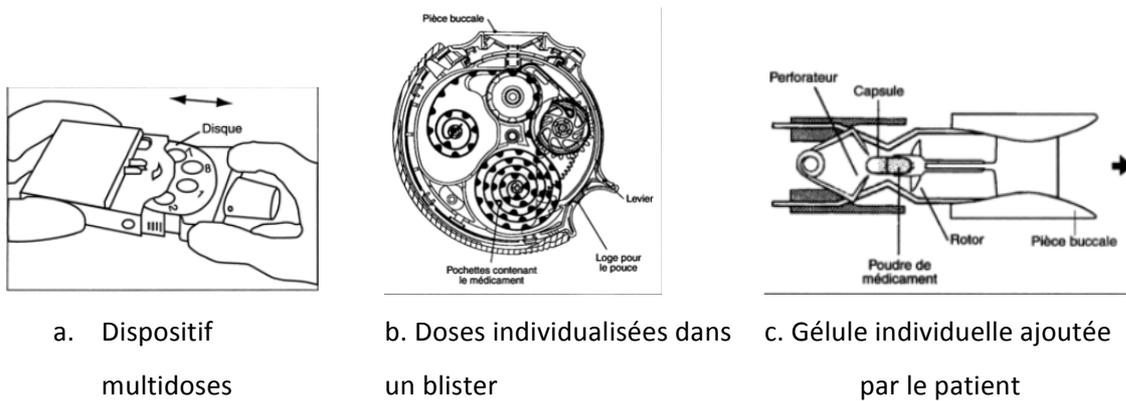


Figure 27 : Les différents dispositifs (114)

Ces appareils nécessitent une inspiration importante. Ils ne sont donc pas adaptés aux enfants asthmatiques ou aux patients en période d'exacerbations (115).

3.2.3. Classification

Les inhalateurs de poudre sèche peuvent être classés selon leur type de réservoir (multidoses ou unidose) et selon leur résistance interne. La résistance interne définit le débit inspiratoire minimal nécessaire, en dessous duquel la dose de médicament inhalée est très réduite, voire nulle, diminuant ainsi l'efficacité du traitement. La désagrégation du principe actif est optimisée avec ces appareils, ce qui entraîne théoriquement un accroissement de l'effet thérapeutique (116, 117).

On distingue donc plusieurs types d'appareils :

- DPI de **faible résistance interne**, qui nécessite un fort débit respiratoire ;
- DPI de **résistance interne moyenne**, qui nécessite un débit respiratoire intermédiaire ;
- DPI de **forte résistance interne**, qui peut s'administrer même avec un faible débit respiratoire.

Le classement selon la résistance interne est intéressant pour les patients : en effet, pour un malade ayant des capacités respiratoires très limitées, on se dirigera vers les appareils de forte résistance interne, pour faciliter l'administration de leur médicament (Tableau 12).

Tableau 12 : Classification des DPI selon leur résistance interne (86)

Résistance faible	
<p>Capsules unidoses à insérer</p> <p>AEROLIZER®</p>  <p>DISKHALER®</p> 	
Résistance moyenne	
<p>Dispositifs multidoses</p> <p>DISKUS®</p>  <p>NOVOLIZER®</p> 	
Résistance moyenne à forte	
<p>Dispositifs multidoses</p> <p>TURBUHALER®</p> 	
Résistance forte	
<p>Capsules unidoses à insérer</p> <p>HANDIHALER®</p>  <p>PODHALER®</p>  <p>TURBOSPIN®</p> 	<p>Dispositifs multidoses</p> <p>EASYHALER®</p>  <p>TWISTHALER®</p> 

3.2.3.1. DPI de faible résistance interne

Les patients utilisant des inhalateurs de poudre sèche de faible résistance interne doivent avoir un débit inspiratoire très élevé. L'Aerolizer® (> 60 L/min) ou le Diskhaler® font partie de ces appareils. Ces appareils sont unidoses, le patient insère une capsule chaque fois qu'il doit procéder à une inhalation.

3.2.3.2. DPI de résistance interne moyenne

Les inhalateurs de poudre sèche de résistance moyenne nécessitent un débit inspiratoire élevé. Les patients utilisant par exemple le Novolizer® ont besoin d'un débit inspiratoire minimal de 35 L/min (118).

3.2.3.3. DPI de forte résistance interne

Les appareils de forte résistance sont ceux qui nécessitent le flux inspiratoire le plus bas. Le Turbuhaler® requière un débit minimal de 30 L/min, le débit optimal étant de 60 L/min. D'autres appareils sont disponibles dans cette catégorie, notamment l'Easyhaler®, le Twisthaler® ou l'Handihaler®, qui ont besoin d'un débit inspiratoire inférieur à 50 L/min.

Le Podhaler® (Figure 28) et le Turbospin® (Figure 29), utilisés pour administrer respectivement la tobramycine et la colistine, sont des DPI spécialement utilisés dans la mucoviscidose. Ils ont une résistance interne forte, ce qui permet de s'adapter à la faible capacité respiratoire des patients.

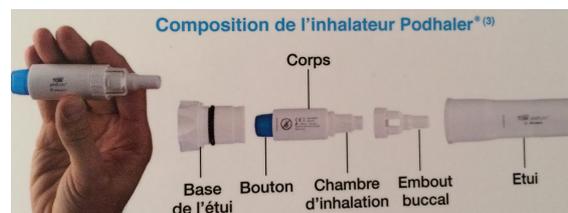


Figure 28 : Composition du TOBI® Podhaler® (119)

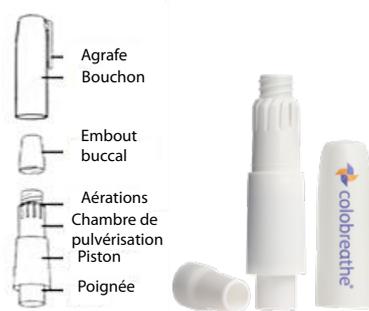


Figure 29 : Composition du Colobreathe® Turbospin® (120)

3.2.4. Avantages et inconvénients des DPI

Les DPI ont aussi leurs avantages et leurs inconvénients, comme on peut le voir dans le tableau 13.

Tableau 13 : Avantages et inconvénients des inhalateurs de poudre sèche (86)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Portable, compact • Souvent multidoses, parfois en doses individuelles • S'active à l'inspiration, pas besoin de source d'énergie • Pas de gaz, plus écologique • Pas de coordination main-bouche • Compteur de dose présent sur la plupart des appareils • Prise rapide de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les dispositifs unidoses : rechargement obligatoire à chaque prise. Chaque dose doit être inhalée en 2 fois • Risque de dépôt oropharyngé • Impact du flux inspiratoire : si trop faible ou trop élevé, la dose émise peut être diminuée • Expiration dans le dispositif → perte de médicament • Pas d'inspiration progressive : doit être forte dès le début de l'inhalation, et doit rester régulière • Dose variable en cas d'exacerbation • Plus onéreux que les aérosols doseurs standards • Lors de la préparation/amorce, les appareils doivent être maintenus à la verticale. Pour l'inhalation, certains doivent être maintenus à l'horizontale ou à la verticale

Dans certains cas, ni les aérosols doseurs ni les DPI ne peuvent être utilisés. En effet, les dispositifs peuvent ne pas être réalisables dans certaines situations pathologiques. Parfois, les particules produites ne sont pas assez fines pour atteindre les alvéoles pulmonaires (si les bronches sont rétrécies). Les doses de médicament utilisées dans les DPI ou aérosols doseurs peuvent être trop faibles pour être efficaces en cas d'infections sévères. Dans ces cas-là, d'autres appareils, comme les nébuliseurs, peuvent être utilisés.

3.3. Les nébuliseurs

Les nébuliseurs produisent des particules très fines, et les posologies utilisées sont beaucoup plus élevées que dans les appareils vus précédemment. Cela permet d'être plus efficace en cas d'infection sévère. De plus, certaines molécules ne sont disponibles qu'en nébulisation (Tableau 14).

Tableau 14 : Les doses de médicaments disponibles selon les modes d'administration (78)

Molécules	Aérosol doseur	DPI	Nébuliseur
Tobramycine	X	224 mg/j en 2 prises	600 mg/j en 2 prises
Colistine	X	3,325 MUI/j en 2 prises	6 MUI/j en 2 à 3 prises
Aztréonam	X	X	225 mg/j en 3 prises
Salbutamol	100 µg/ bouffées	X	5-10 mg/nébulisation
Dornase alfa	X	X	2,5 à 5 mg/j en 2 prises

X : molécule non disponible dans ce mode d'administration

Ces appareils vont transformer le médicament initialement sous forme de solution ou de suspension en une forme aérosol, qui pourra atteindre directement les poumons du patient.

Ils sont constitués généralement d'un réservoir de médicament qui inclue le mécanisme d'aérosolisation, ainsi que d'une source d'énergie plus ou moins reliée au réservoir. L'utilisation d'une interface adaptée telle qu'un embout buccal ou masque facial permet à ces appareils d'être utilisés chez les petits comme chez les personnes âgées, ainsi qu'en période d'exacerbation.

On distingue plusieurs types de nébuliseurs pour les voies respiratoires basses : les nébuliseurs pneumatiques, ultrasoniques et à tamis (aussi appelés à membrane). Ces différents appareils sont regroupés dans le tableau 15. (121)

Tableau 15 : Les différents types de nébuliseurs disponibles pour la mucoviscidose (77)

Types de nébuliseurs	Nom	Molécules utilisables/testées
Pneumatiques <ul style="list-style-type: none"> • <u>Simple venturi</u> • <u>Double venturi</u> • <u>Dosimétriques</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • AirLife Misty®, Updraft II® • Pari LC Plus®, Pari LC Sprint®, Pari LC Sprint Star®, VentStream®, Atomisor NL9M®, SideStream® • Aéroéclipse II®, Atomisor dosimètre AAD® 	<p>Tous types de liquides</p>
Ultrasoniques	<ul style="list-style-type: none"> • Multisonic®, Syst'am® 	<p>Solutions aqueuses Sérum salé hypertonique (expectoration induite)</p>
À tamis <ul style="list-style-type: none"> • <u>Tamis vibrant</u> • <u>Tamis fixe</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Eflow rapid®, Altera® • Micro Air®, I-neb® 	<p>RhDNase, tobramycine, colimycine, budésonide, salbutamol</p> <p>Salbutamol, tobramycine</p>

Une séance d'aérosol nécessite :

- un compresseur, source d'énergie externe, qui est branché sur le secteur,
- un nébuliseur, accompagné d'un embout buccal (pour atteindre les bronches, dans le cadre de la mucoviscidose).

3.3.1. Les nébuliseurs pneumatiques

3.3.1.1. Les nébuliseurs pneumatiques à simple effet venturi

Le principe actif, toujours sous forme liquide dans les nébuliseurs, va être aspiré par effet venturi à l'aide d'une source d'air comprimé : soit un compresseur, soit une autre alimentation en air compatible avec l'appareil.

L'effet Venturi, schématisé sur la figure 30, consiste à former une dépression dans une zone où les particules de liquide sont accélérées. La pression est moins importante au point 2 qu'au point 1 : de ce fait, la vitesse est augmentée.

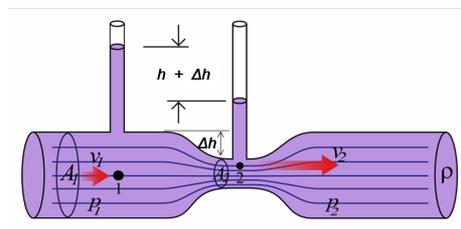


Figure 30 : L'effet Venturi (122)

Le gaz, en étant accéléré, entraîne le liquide médicamenteux à travers un conduit capillaire (Figure 31.1). Le médicament est projeté sur le barreau d'impaction, et est fractionné en minuscules gouttelettes (Figure 31.2). Les plus petites sortiront du nébuliseur, suivant le courant d'air créé par la source de pression (Figure 31.3), tandis que les plus grosses retomberont dans le réservoir afin de pouvoir être redivisées (figure 31.4). La granulométrie de l'aérosol produit dépend des éléments du nébuliseur, ainsi que de la pression générée.

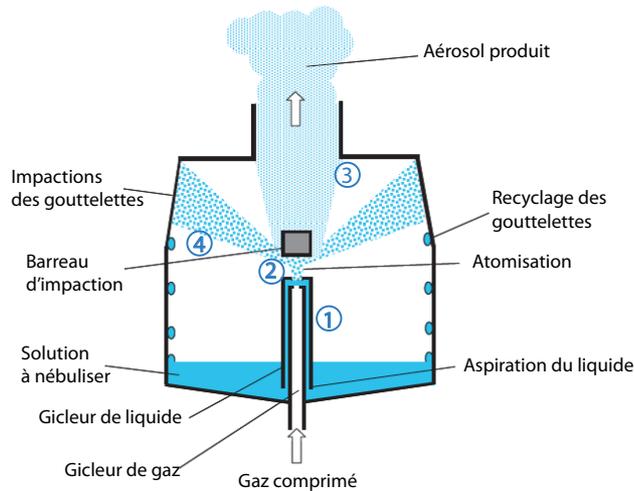


Figure 31 : Principe de nébulisation d'un nébuliseur pneumatique (116)

Ces nébuliseurs pneumatiques sont peu onéreux et adaptés à tous les médicaments, ils sont donc largement utilisés, tant à l'hôpital qu'à domicile (Figure 32).



AirLife Misty (123)

UPDRAFT II (124)

Compresseur Pulmo-Aide® (125)

Figure 32 : Exemples de nébuliseurs pneumatiques et compresseur associé

Ces appareils peuvent être réutilisables ou à usage unique. On choisit selon la nature du médicament : par exemple, la tobramycine ne peut pas être administrée avec un nébuliseur à usage unique. On choisit aussi selon son indication : un traitement court sera administré de préférence avec un nébuliseur à usage unique.

Ce type de nébuliseurs présente néanmoins certains inconvénients. Le volume du réservoir est important (4 mL minimum). On retrouve un volume résiduel à la fin de la séance, ainsi qu'une perte de médicament à l'expiration. Les générateurs sont encombrants et bruyants.

L'efficacité de ces appareils est liée au compresseur ou au débit d'air qui leur est associé (126–128). Il faut donc vérifier les recommandations du fabricant.

Les performances des nébuliseurs pneumatiques standards sont moindres que celles des nébuliseurs pneumatiques plus récents, dits à double effet venturi (126).

3.3.1.2. Les nébuliseurs pneumatiques à double effet venturi

Dans ces appareils, un orifice supplémentaire (Figure 33.1), permet de faire entrer de l'air ambiant directement dans la cuve du nébuliseur, durant la phase d'inhalation. Cela crée une dépression qui favorise la production d'aérosol et sa répartition au niveau des poumons. L'air inspiré est conduit directement au niveau des gicleurs (Figure 33.2), où est produit l'aérosol.

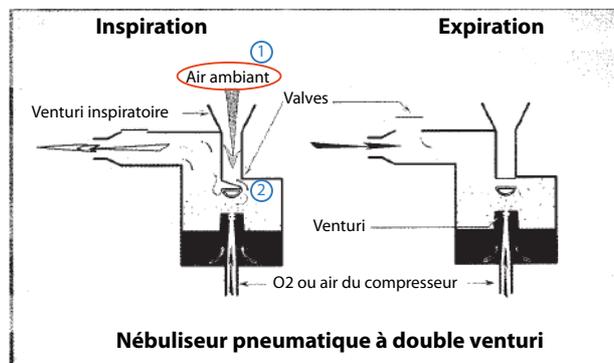


Figure 33 : Nébuliseur pneumatique à double venturi (129)

Ce mécanisme permet d'augmenter le débit inspiratoire du produit. Les pertes d'aérosols sont limitées : le médicament est envoyé en plus grande quantité dans les poumons et le volume de médicament expiré est diminué (129). Ces dispositifs ont une meilleure efficacité en termes d'aérosol produit et de durée de traitement, comparés aux nébuliseurs pneumatiques standards (126).

Le nébuliseur Pari LC® PLUS, illustré sur la figure 34a, est particulièrement utilisé dans la mucoviscidose notamment pour l'administration des antibiotiques en solution pour nébulisation. Le nébuliseur VentStream® (figure 34b) est également utilisé. Le nébuliseur SideStream® (Figure 34c) est notamment utilisé pour l'administration de la colistine (Tadim®). Ils font partie des nébuliseurs à venturi actif.



a. PARI LC® PLUS (130)



b. VENTSTREAM (131)



c. SIDESTREAM (132)

Figure 34 : Différents types de nébuliseurs pneumatiques à venturi actif utilisés dans la mucoviscidose

Ces nébuliseurs doivent être branchés sur un compresseur compatible, tel que le Respironics® Portaneb® (Figure 35).



Figure 35 : Compresseur Respironics® Portaneb® (133)

Avec certains appareils comme le Pari LC sprint® (Figure 36), le débit de l'aérosol peut être augmenté lors de l'inspiration. La séance d'aérosol dure moins longtemps, et devient moins contraignante.



Figure 36 : Le compresseur PARI Boy SX® avec le nébuliseur PARI LC Sprint® (134)

Avec ce nébuliseur, la séance d'aérosol est très rapide, et les particules produites sont très fines, permettant une forte dose nébulisée dans les poumons.

Le nébuliseur à venturi actif Pari LC Sprint Star® (Figure 37), utilisé dans la mucoviscidose, possède en plus un système permettant de contrôler le débit de pointe inspiratoire. Ce système, situé dans la

partie supérieure du nébuliseur, diminue l'alimentation d'air et génère ainsi une résistance inspiratoire accrue. L'inhalation doit être lente et contrôlée. Si le patient sent une résistance lorsqu'il inspire, il doit inspirer plus lentement pour ne plus la percevoir. La pénétration des médicaments dans les voies respiratoires inférieures est ainsi favorisée. (134)



Figure 37 : Nébuliseur PARI LC Sprint Star® (134)

Les nébuliseurs pneumatiques NL9M®, ayant aussi un double effet venturi, sont utilisés avec les compresseurs ABOX® ou ABOX+®. (Figure 38).



Figure 38 : L'Atomisor® NL9M (135)

L'Abox® et l'Abox+® sont des compresseurs compatibles avec les nébuliseurs NL9® vus précédemment (Figure 39). Le NL9M possède un double venturi qui optimise l'administration du médicament. Le nébuliseur ABOX+ possède une pression élevée qui diminue la durée de la séance d'aérosol. Cet appareil est particulièrement adapté pour l'administration de budésonide, RhDNase et tobramycine (136).



ABox®



ABox+®

Figure 39 : Les compresseurs utilisés avec le nébuliseur NL9M® (136)

Un autre type d'appareil permet de limiter les pertes de médicaments : ce sont les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques.

3.3.1.3. Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques

Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques, ou intermittents, permettent de contrôler la production de l'aérosol. L'AKITA®, sur la figure 40, permettent de contrôler la phase d'inhalation directement chez le patient. Il détermine un débit et un volume inspiratoire optimaux selon les capacités inspiratoires du patient. Il lui indique comment optimiser sa nébulisation en lui imposant un rythme respiratoire. Il tient compte aussi de la quantité de médicament à administrer, ce qui permet ainsi de réduire les pertes d'aérosol créées par les espaces morts anatomiques. Les dépôts pulmonaires et périphériques sont améliorés. Le dépôt pulmonaire périphérique du médicament est amélioré de 60% comparé au dépôt obtenu avec le nébuliseur seul (137).



Figure 40 : Système AKITA® (138)

Ce dispositif a été évalué cliniquement avec seulement quelques nébuliseurs pneumatiques et à tamis vibrant. A noter que l'ajout du dispositif au nébuliseur augmente de façon très importante le prix de la séance d'aérosolthérapie.

3.3.2. Les nébuliseurs ultrasoniques

Ces appareils envoient (par l'intermédiaire d'un cristal piézoélectrique (quartz)), des ondes ultrasonores de haute fréquence (> 1 MHz). Ces ondes vont traverser la solution contenant le principe actif (Figure 41.A). Ainsi, de fines gouttelettes vont se créer à la surface, et pourront par la suite être inhalées. La taille des particules créées est inversement proportionnelle à la fréquence du cristal. Les modèles les plus récents possèdent, entre le quartz et la cuve de médicament, une interface d'eau qui permet de diminuer l'échauffement du quartz (Figure 41.B). Le nettoyage est aussi facilité.

A. Nébuliseur ultrasonique sans interface d'eau

B. Nébulisation ultrasonique avec interface d'eau

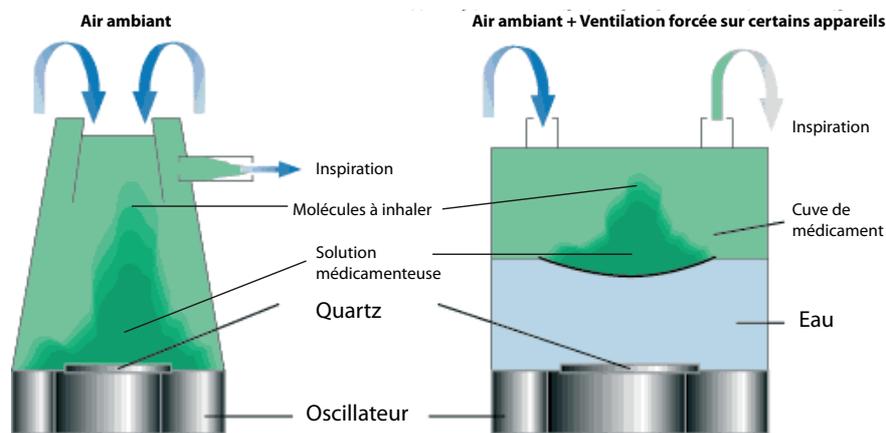


Figure 41 : Principe de la nébulisation ultrasonique avec et sans interface d'eau (86)

Ces générateurs possèdent un débit d'aérosol élevé : ils sont indiqués dans l'expectoration induite. Cette technique consiste à dégager le patient en générant des expectorations après inhalation de liquide salin hypertonique. Ils sont silencieux, mais encombrants.

Cependant, ils sont inutilisables en présence d'un médicament en suspension (corticoïdes inhalés), visqueux (pentacarinat), huileux (Goménol), fragile (Pulmozyme®), ainsi qu'avec les mélanges, où des précipités sont formés. Les médicaments thermolabiles tels que les protéines (la dornase alpha par exemple) ne peuvent pas être administrés avec ces nébuliseurs (139).

Il existe plusieurs types de nébuliseurs ultrasoniques : le MULTISONIC® ou le SYST'AM® (Figure 42). Ces appareils sont branchés directement sur le secteur.



MULTISONIC® (140)



SYST'AM® (141)

Figure 42 : Nébuliseurs ultrasoniques

D'autres appareils, les nébuliseurs à tamis, permettent d'optimiser l'aérosolisation des traitements.

3.3.3. Les nébuliseurs à tamis

Les nébuliseurs à tamis (ou mesh nebuliseur en anglais) sont des appareils plus récents, comportant une membrane percée de trous de quelques micromètres de diamètre. Selon les modèles, les membranes comportent de 1000 à 6000 trous. La solution médicamenteuse passe à travers le tamis, et l'aérosol est créé (142).

L'eFlow® rapid est un générateur à tamis utilisé dans la mucoviscidose. Il existe aussi l'Atomisor Pocket, qui sera plus utilisé dans l'asthme.

Ces appareils sont silencieux, prennent peu de place, et fonctionnent sur batterie : ils sont autonomes. La cuve est de faible volume, et la dilution n'est pas toujours nécessaire. La nébulisation est très rapide (de 3 à 6 minutes), et le volume résiduel est nul.

Ces nébuliseurs peuvent être dotés d'un tamis vibrant ou d'un tamis fixe.

3.3.3.1. Les nébuliseurs à tamis fixe

Cet appareil est composé d'un cristal piézo-électrique et d'un transducteur en contact avec le liquide médicamenteux (Figure 43). Le cristal émet des vibrations qui sont transmises au transducteur, qui va entraîner la solution médicamenteuse à travers les trous du tamis. Les gouttelettes respirables sont produites vers l'extérieur de la membrane, et l'aérosol produit est ensuite mobilisé par le patient hors de l'appareil (143).

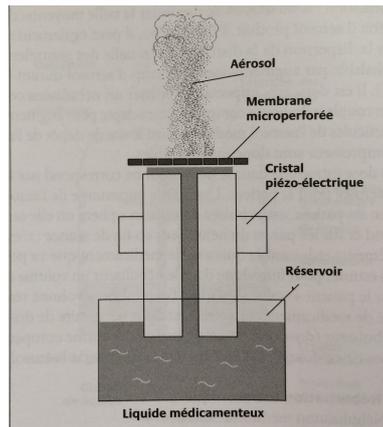


Figure 43 : Technologie des nébuliseurs à tamis fixe (143)

On retrouve dans cette catégorie les appareils MicroAir[®], et le I-neb[®] AAD (Adaptative Aerosol Delivery system) (Figure 44). Ils sont utilisés dans plusieurs indications, notamment l'hypertension artérielle pulmonaire et la mucoviscidose, pour administrer les antibiotiques comme la colistine.



MicroAir[®] (144)



I-neb[®] AAD (145)

Figure 44 : Les nébuliseurs à tamis fixe disponibles sur le marché

Les nébuliseurs à tamis présentent de nombreux avantages par rapport aux autres appareils de nébulisation. En effet, ils sont silencieux, pratiques en terme de portabilité, et sont très efficaces : la

durée de nébulisation est réduite, et la quantité d'aérosol produit est conséquente. Ces paramètres sont présents quelle que soit la source d'énergie utilisée : piles ou secteur (86).

Cependant, ces systèmes sont nettement plus onéreux que les nébuliseurs classiques, du fait de leur conception électronique et de la présence du tamis. La maintenance, le nettoyage et la désinfection sont des étapes primordiales après utilisation. En effet, elles permettent de limiter les risques de colmatage des trous de la membrane liés à une accumulation des résidus de médicament, en particulier lors de nébulisation de suspension. La colonisation par des éléments infectieux est freinée par ces précautions (86).

À l'avenir, ces appareils permettront de nébuliser des vaccins, des formulations liposomales ou encore des protéines, promettant de nouvelles applications thérapeutiques.

Dans les autres nébuliseurs à tamis, la membrane est vibrante.

3.3.3.2. Les nébuliseurs à tamis vibrant

Les nébuliseurs à tamis vibrant sont très utilisés dans la mucoviscidose, en particulier pour délivrer la rhDNase (Pulmozyme®), le sérum salé hypertonique, ou les antibiotiques tels que la colistine ou la tobramycine.

La membrane de ces appareils émet des vibrations à haute fréquence (Figure 45).



Figure 45 : Photographie des trous coniques de la membrane (86)

Dans ces appareils, la solution médicamenteuse est contenue dans une cuve (Figure 46.1). Au fond de la cuve, une membrane constituée de trous coniques émet des vibrations grâce à un mécanisme électrique (Figure 46.2). Ce mouvement oscillatoire entraîne le médicament à travers la membrane et génère la production d'aérosol, constitué de particules de taille calibrée (Figure 46.3) (86).

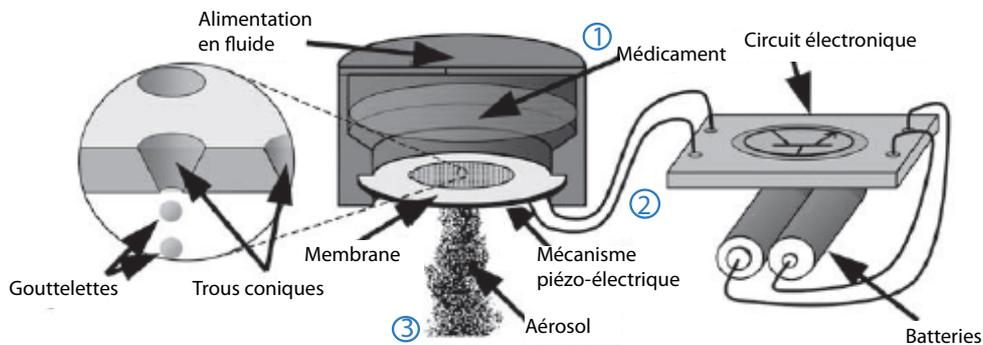


Figure 46 : Schéma de la composition d'un tamis vibrant (86)

L'eFlow®, en figure 47, présente le même système que l'Aeroneb®, avec les tamis orientés à la verticale.



Figure 47 : Le compresseur eBase® accompagné du nébuliseur eFlow® Rapid (146)

L'eFlow® rapid produit un aérosol tout en laissant un volume résiduel élevé. Ainsi, il est possible de l'utiliser en remplacement des nébuliseurs pneumatiques standards avec le même volume de remplissage de médicament (86). Ce nébuliseur est très fréquemment utilisé dans la mucoviscidose, pour l'administration de tout médicament.

Un autre nébuliseur, Altera® (Figure 48), est compatible avec le compresseur eBase®. Ce dispositif est utilisé dans la mucoviscidose pour administrer l'aztréonam, antibiotique sous forme de solution pour nébulisation. (78)



Figure 48 : Nébuliseur Altera® et compresseur eBase® pour Cayston® (147)

Le médicament est disposé dans le réservoir à médicament. Le compresseur génère un courant qui va faire passer la solution médicamenteuse à travers un tamis vibrant (Figure 49). Ce tamis va permettre la transformation du médicament sous forme aérosol. Les fines particules atteignent les poumons du patient par l'intermédiaire de l'embout buccal. Ce nébuliseur n'a pas d'espace mort et permet que la solution soit nébulisée entièrement en 2 à 3 minutes. (148)

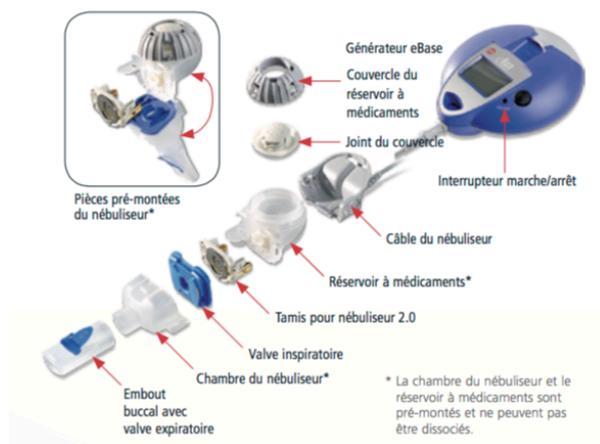


Figure 49 : Les différents éléments du nébuliseur Altera ® (134)

3.3.4. Les nébuliseurs soniques

Les nébuliseurs soniques permettent une administration des médicaments au niveau sino-nasale. Cette voie d'administration, peu utilisée dans les infections broncho-pulmonaires comme la mucoviscidose, commence à être étudiée. En effet, les sinus sont la première cible de colonisation des bactéries (149).

Les appareils d'aérosols soniques émettent des vibrations sonores de façon intermittente afin de modifier le mouvement des particules d'aérosols. Ainsi, la pénétration dans les sinus est favorisée (Figure 50) (150).



Figure 50 : Nébuliseur PARI LC Sprint Sinus® et compresseur PARI Sinus® (150)

Ces appareils peuvent être utilisés pour administrer des antibiotiques, des corticoïdes ou une solution saline. Dans la mucoviscidose, l'administration de tobramycine par voie sino-nasale est actuellement étudiée (149).

L'utilisation des aérosols soniques permet également une humidification des muqueuses sinusales, permettant de régénérer l'épithélium cilié. Ainsi, les capacités de dégagement du système mucocilié sont améliorées (150).

3.3.5. Avantages et inconvénients des nébuliseurs

Malgré de nombreuses qualités, les nébuliseurs présentent certains inconvénients, qui sont notifiés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Avantages et inconvénients des nébuliseurs (86)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Tous peuvent être utilisés quel que soit l'âge, par l'intermédiaire d'un interface adapté • Aucune coordination nécessaire • Administration des médicaments non disponibles avec les aérosols doseurs • Pas d'utilisation de gaz propulseur • Tamis portables et pouvant fonctionner sur batterie • Nébuliseurs pneumatiques à venturi actif et dosimétriques = plus efficaces que les nébuliseurs pneumatiques standards • Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques administrent une dose calibrée d'aérosol, pendant la phase d'inhalation • Doses administrées plus élevées que les PMDI 	<ul style="list-style-type: none"> • La durée de nébulisation peut être longue • Les suspensions sont moins bien nébulisées • Performances significativement variables entre les dispositifs, en termes de granulométrie et de dose de médicament produite • Risque de contamination bactérienne en cas de non-respect des procédures de nettoyage • La fraction d'aérosol exhalée constitue une perte de médicament → contamination de l'air ambiant et des personnes restées à proximité (personnel soignant ou autre) • Les nébuliseurs pneumatiques nécessitent une source d'énergie extérieure (compresseur ou bouteille d'air) • Un volume minimal de médicament (1 à 2 mL) est nécessaire pour les médicaments • Les nébuliseurs à tamis sont coûteux

Les appareils de demain permettent d'assurer une meilleure délivrance du médicament : la dose est contrôlée, le temps de nébulisation est diminué. Les appareils sont plus petits, moins bruyants, et sont capables de prédire les pertes extra-thoraciques. Ils peuvent mieux cibler le lieu de dépôt, et maîtriser la respiration du patient.

3.3.6. Choix d'un système de nébulisation

Un générateur d'aérosol est un dispositif médical qui doit comporter le marquage CE pour être conforme. Il doit aussi respecter la norme EN 13544.1. Le système de nébulisation est composé d'un compresseur/générateur, d'un nébuliseur et d'une interface patient.

Il existe certaines contraintes dans la prescription de ces médicaments. Les molécules doivent avoir une AMM pour être utilisées par cette voie. De plus, certains médicaments doivent être utilisés avec certains nébuliseurs agréés par le laboratoire. L'association « compresseur-nébuliseur-médicament » doit être compatible.

Le site à traiter est aussi important pour choisir le nébuliseur. L'appareil doit produire des molécules de taille adaptée pour transporter le médicament sur la cible visée.

On choisira aussi le générateur d'aérosol selon les propriétés physico-chimiques du médicament. Par exemple, les nébuliseurs ultrasoniques ne peuvent être utilisés qu'en présence de solutions aqueuses. Si l'on a un mélange, on choisira un nébuliseur pneumatique. La colimycine étant un produit moussant, elle est incompatible avec les nébuliseurs pneumatiques.

En fonction du volume de médicament à nébuliser, l'appareil utilisé peut être différent. Si le volume est supérieur à 6 mL, on prendra un nébuliseur ultrasonique.

Les autres paramètres à prendre en compte sont les caractéristiques, les performances et l'ergonomie du nébuliseur, de même que la durée de la nébulisation souhaitée.

Enfin, il faut préciser que ces traitements exigent une hygiène très rigoureuse (86).

3.3.7. Choix de l'interface

Il faut choisir correctement l'interface pour le patient. Pour les pathologies ORL, on peut utiliser un embout nasal ou un masque bucco-nasal, tandis qu'on choisira un embout buccal en cas d'infections bronchiques et pulmonaires. Pour les enfants de moins de 5 ans, on utilise un masque facial.

On utilise généralement les embouts buccaux avec les nébuliseurs, pour permettre une inhalation du médicament par la bouche (Figure 51). Le patient doit placer l'embout entre ses dents, puis refermer ses lèvres autour. L'embout buccal est l'interface qui permet l'inhalation maximale de la quantité d'aérosol produite par le nébuliseur. C'est le choix à privilégier.



Figure 51 : Les différents types d'embouts buccaux (86)

Les masques faciaux sont utilisés quand les patients sont en crise d'exacerbation ou atteints de dyspnée sévère, ou chez les patients non coopératifs tels que les bébés ou les jeunes enfants. Ils servent d'interface pour les nébuliseurs et pour les chambres d'inhalation utilisées avec les aérosols doseurs pressurisés. Ils sont conçus spécialement en fonction du dispositif utilisé.

- Les masques utilisés avec les nébuliseurs comportent des événements afin que l'aérosol exhalé soit évacué hors du masque (Figure 52). Ceci réduit le dépôt médicamenteux sur la face et les yeux (151, 152).



Figure 52 : Différents types de masques pour nébuliseurs (153–155)

En revanche, les masques utilisés avec les chambres d'inhalation doivent être étanches afin d'éviter la perte d'aérosol et d'optimiser le dépôt pulmonaire du médicament (Figure 53) (156).



Figure 53 : Les masques utilisés avec les chambres d'inhalation (86)

Dans le cadre de la présente thèse, j'ai réalisé un questionnaire soumis aux médecins et infirmières du CRCM pédiatrique de Lyon, à l'hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) (Annexe 1). Dans cet hôpital, deux appareils sont principalement utilisés :

- **L'ABOX®**, nébuliseur pneumatique à double venturi, d'utilisation simple et ne nécessitant pas d'entretien. Cet appareil est relativement bruyant et peu transportable puisqu'il fonctionne sur secteur. La séance d'aérosol dure environ 15 minutes.

- **L'eFlow® rapid®**, nébuliseur à tamis vibrant, permettant de raccourcir la durée d'administration (3-4 minutes en moyenne). Il est fonctionne sur batterie, assurant un transport facile. Cet appareil est peu bruyant, mais nécessite en revanche un entretien fastidieux.

Le choix de l'appareil prend aussi en compte les choix du patient. S'il préfère s'affranchir de l'étape fastidieuse de l'entretien, il sera orienté vers l'ABOX®. En revanche, s'il souhaite avoir une administration de la durée la plus courte possible, on choisira préférentiellement l'eFlow®.

PARTIE III

LES ANTIBIOTIQUES INHALES DANS LA MUCOVISCIDOSE

L'antibiothérapie reste la prise en charge principale des colonisations chroniques et des infections (notamment à *Pseudomonas aeruginosa*) chez les patients MV. En effet, elle permet de limiter et de traiter les exacerbations pour préserver la fonction pulmonaire des malades. Ces dernières années, l'antibiothérapie est devenue l'un des traitements majeurs de la mucoviscidose.

Avant 2010, l'arsenal thérapeutique d'antibiotiques inhalés était limité à deux classes de médicaments : les polymyxines (colistine) et les aminosides (surtout la tobramycine). L'aztréonam inhalé a été mis à disposition plus récemment chez les patients MV (157). D'autres molécules sont encore à l'étude. Certains patients peuvent parfois recevoir plusieurs antibiotiques en même temps (Figure 54).

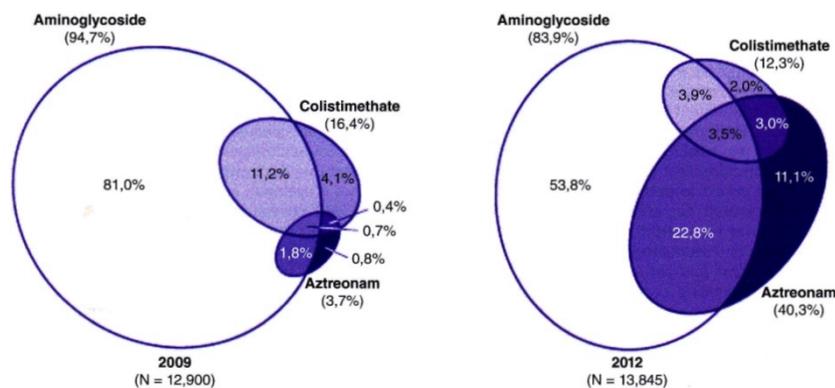


Figure 54 : Prévalence annuelle de l'utilisation des antibiotiques inhalés chez les patients MV en 2009 et 2012 (157)

Les traitements nébulisés imposant de longues séances d'aérosols aux patients, ont un impact sur la vie sociale des patients MV et peuvent être un frein à la bonne observance des traitements. Les laboratoires développent donc des médicaments sous forme de DPI, présentant une administration plus rapide mais exposant à plus d'effets indésirables (157). De plus, la diminution de l'efficacité des antibiotiques étudiés, l'intolérance à ces médicaments, l'émergence de nouveaux pathogènes et les schémas posologiques incommodes pour les patients obligent les cliniciens à développer sans cesse de nouvelles thérapies alternatives par inhalation (158).

1. LA TOBRAMYCINE

La tobramycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides, produit à partir de la bactérie *Streptomyces tenebrarius* (Figure 55) (159). C'est le seul aminoside indiqué dans le traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*. Elle est utilisée au cours de la mucoviscidose chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans (160).

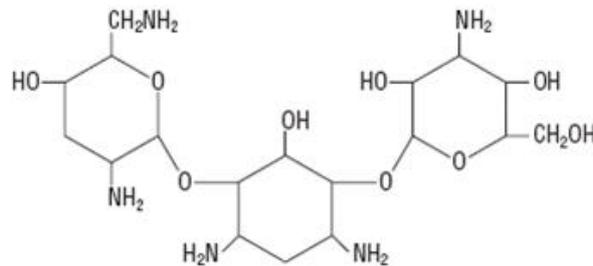


Figure 55 : La tobramycine (161)

C'est un antibiotique bactéricide qui agit en bloquant la synthèse des protéines. La molécule se lie à la sous-unité 30S du ribosome, empêchant l'initiation de la synthèse protéique. La perméabilité de la membrane cellulaire est ainsi endommagée, entraînant progressivement la rupture de l'enveloppe puis éventuellement la mort de la cellule (Figure 56) (160).

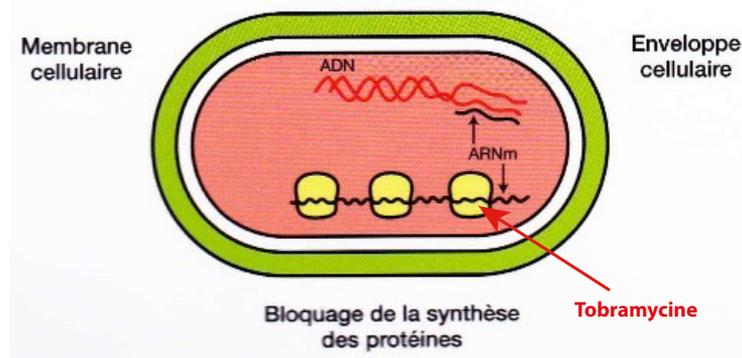


Figure 56 : Mécanisme d'action de la tobramycine (159)

1.1. TOBI® Podhaler : tobramycine sous forme de poudre sèche pour inhalation

Dans TOBI® Podhaler®, la tobramycine est présentée sous forme de gélules de poudre sèche pour inhalation. Chaque gélule contient 28 mg de poudre sèche pour inhalation (Tobramycin Inhalation Powder (TIP) en anglais) (159). L'administration se fait à l'aide de l'inhalateur de poudre sèche (DPI) Podhaler® (cf paragraphe II, chapitre 3.2). Les particules sont sous forme de PulmoSphere®, et sont obtenues lors de la pulvérisation (Figure 57). Ce sont des particules sphériques, de faible diamètre, poreuses et légères (119).

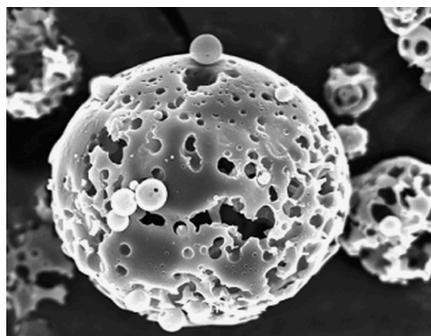


Figure 57 : PulmoSphere® contenue dans TOBI® Podhaler® (119)

Les forces cohésives (de type forces de Van der Waals, liaisons hydrogène) sont maîtrisées. Cela permet ainsi de délivrer 60% de la dose nominale aux poumons, sans avoir recours à des particules porteuses de lactose. L'effort inspiratoire nécessaire est faible, et adapté à des patients à partir de 6 ans qui ont une fonction pulmonaire réduite (119).

1.1.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, deux études sont présentées. La première, l'étude EVOLVE, a été menée par Konstan, Geller *et al.* en 2011. Ceux-ci ont évalué l'efficacité de la TIP chez 95 patients atteints de mucoviscidose, en la comparant à un placebo. Le traitement a été constitué de 3 cycles, chacun comportant 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Lors du premier cycle, les patients étaient randomisés en 2 groupes, l'un recevant le placebo, l'autre le traitement par TIP. Au cours des cycles 2 et 3, tous les patients ont été traités par TIP. En effet, les résultats positifs de l'antibiotique ont amené les investigateurs à faire profiter tous les patients de ce traitement (162).

La deuxième étude, appelée EDIT, est une étude multicentrique, randomisée et en double aveugle. Elle a été menée par Galeva, Konstan *et al.* Ils ont évalué l'efficacité et la sécurité de la TIP chez 62 patients MV. Ceux-ci ont été traités soit par tobramycine, soit par un placebo durant 28 jours. Ces 28 jours de traitement ont été suivis de 28 jours sans traitement (163).

1.1.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS)

Konstan *et al.* (2011) ont mesuré le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) le premier jour du 1^{er} cycle, et après 28 jours de traitement, pour évaluer l'évolution de la fonction pulmonaire. Avec la TIP, une amélioration significative du VEMS a été observée (Figure 58) (162).

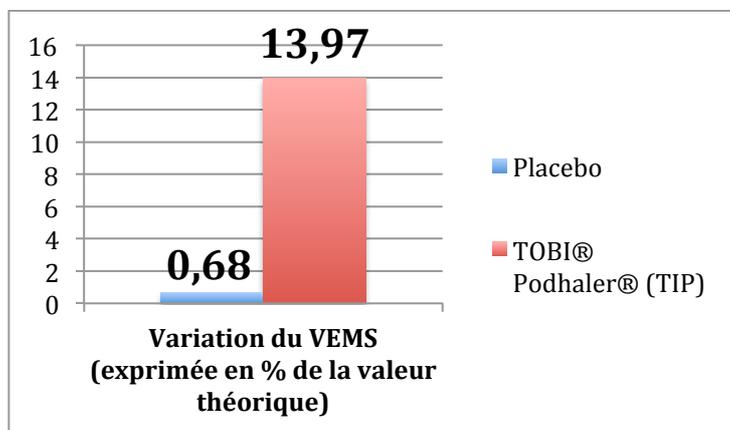


Figure 58 : Amélioration du VEMS avec TOBI® Podhaler® par rapport au placebo (164)

Par la suite, l'amélioration du VEMS apportée par la TIP durant le cycle 1 a été maintenue au cours des 3 cycles. De plus, lors des cycles 2 et 3, les patients traités au préalable par un placebo ont vu leur VEMS augmenter jusqu'à atteindre la valeur observée dans le groupe TIP. Cette valeur a été conservée jusqu'à la fin de l'étude (162).

L'étude EDIT, comparant également la TIP par rapport au placebo, a noté une augmentation significative du VEMS (163).

1.1.1.2. Évolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La densité de *Pa* dans les expectorations des patients a aussi été surveillée dans l'étude de Konstan, afin de mesurer l'effet de la TIP sur cette valeur. Au cours du cycle 1, le traitement par TIP a diminué la densité des souches mucoïdes et non mucoïdes de *P. aeruginosa* dans les expectorations, de façon significative par rapport au placebo. Lors des cycles 2 et 3, durant lesquels tous les patients étaient traités par TIP, les résultats étaient similaires dans les deux groupes (162). La densité de *Pa* avait tendance à augmenter lors des périodes sans traitement, mais rediminuait quand le traitement était remis en place (Figure 59).

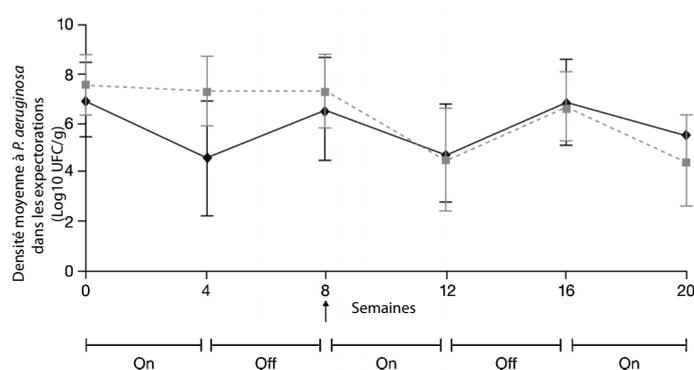


Figure 59 : La densité de *Pa* au cours de l'utilisation de TOBI® Podhaler® (162)

À noter cependant que la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la tobramycine était légèrement augmentée chez les patients traités par TIP, après 2 ou 3 cycles de traitement (162). La CMI correspond à la concentration la plus faible d'antibiotique suffisante pour inhiber la croissance d'une souche de bactéries.

Une diminution significative de la densité de *Pa* dans les expectorations a aussi été mise en évidence dans l'étude EDIT (Figure 60) (163).

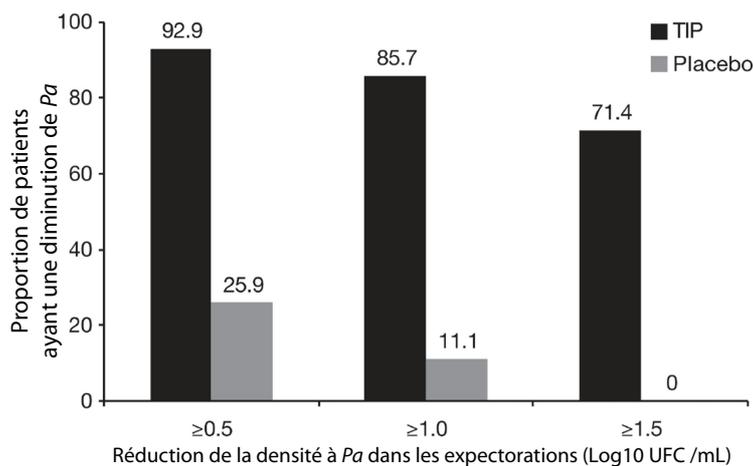


Figure 60 : Proportion des patients ayant une diminution de la densité de Pa dans les expectorations (163)

1.1.1.3. Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires

Durant l'étude EVOLVE, l'utilisation d'antibiotiques antipyocyaniques additionnels au cours du premier cycle a été plus faible dans le groupe traité par tobramycine que dans le groupe placebo. De plus, chez ces patients, le traitement par antibiotiques supplémentaires a été de plus courte durée que chez les patients ayant eu le placebo (162). Aucun des patients traités par TIP au cours de cette étude n'a été hospitalisé pour événement respiratoire au cours du premier cycle de traitement. En revanche, 12,2% des patients ayant eu le placebo ont été hospitalisés (162).

Dans l'étude EDIT, la proportion de patients ayant nécessité une antibiothérapie supplémentaire était plus importante dans le groupe placebo. La durée du traitement était plus longue chez les patients traités par placebo que chez les patients traités par TIP (163).

1.1.2. Sécurité et tolérance

La sécurité du médicament a aussi été évaluée au cours de l'étude menée par Konstan. Les effets indésirables rapportés avec la TIP ont été de la toux, des douleurs pharyngolaryngées et de la fièvre. La proportion de patients ayant eu des effets indésirables graves (de type troubles pulmonaires, comme des exacerbations par exemple) a été plus faible dans le groupe TIP que dans le groupe placebo (162).

L'étude EDIT a aussi constaté la bonne tolérance des patients traités par TIP. En effet, les effets indésirables ont été moins nombreux chez les patients traités par TIP, et leur intensité est restée légère à modérée. L'effet secondaire le plus observé dans le groupe TIP a été la toux. Aucun événement indésirable grave (de type exacerbation) n'est survenu avec la TIP (163).

Les taux sériques de tobramycine mesurés étaient faibles lors de l'utilisation de la TIP. Il n'y a pas eu de développement de néphrotoxicité ou d'ototoxicité, les concentrations systémiques étant très limitées. Les mesures biochimiques et hématologiques n'ont pas été modifiées. La fonction rénale, évaluée par l'intermédiaire du taux d'urée sanguine, du taux de créatinine sérique et de la protéinurie, n'a pas montré de détérioration. Les signes vitaux, comme le rythme cardiaque, la pression diastolique et systolique ont été observés et n'ont pas montré de changement significatif.

1.1.3. Commodité

En utilisant le DPI nécessaire pour l'administration de la TIP, le temps d'administration observé dans l'étude EVOLVE a été de 4 à 6 minutes. Les premières séances ont été un peu plus longues, pour permettre au patient de s'habituer à la manipulation de cet appareil (162).

→ Le traitement par Tobî® Podhaler® représente une alternative importante pour traiter les patients MV. Au cours des études, il s'est montré efficace, bien toléré, et il a diminué le temps d'administration. Ceci a ainsi permis d'avoir des effets bénéfiques sur l'adhérence au traitement et sur les résultats cliniques (162).

1.2. TOBI® : tobramycine sous forme de solution pour inhalation

La tobramycine en solution inhalée (Tobramycin Inhalation Solution (TIS) en anglais) est commercialisée en France sous le nom de TOBI®. Elle se présente sous forme d'ampoules de 5 mL, et est administrée deux fois par jour chez les patients atteints de mucoviscidose de plus de 6 ans (78).

Elle a fait l'objet de nombreuses études, au cours desquelles plusieurs paramètres ont été évalués. Généralement, la tobramycine est administrée à l'aide d'un nébuliseur de type Pari LC Plus® accompagné d'un compresseur adapté (165).

1.2.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, 4 études seront analysées.

- Ramsey *et al.* (1999) ont évalué l'efficacité de la TIS chez 520 patients MV au cours de 24 semaines de traitement alternatif. Il s'est agi d'administrer l'antibiotique (ou le placebo, selon les groupes) suivant des cycles : le patient a été traité durant 28 jours, puis il est resté sans traitement pendant 28 jours (165).
- L'efficacité de la TIS a également été comparée à celle de la TIP, au cours de l'étude EAGER menée par Konstan *et al.* (2011). 95 patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevant le traitement par TIS, l'autre le traitement par TIP, durant 3 cycles composés de 28 jours de traitement suivi de 28 jours sans traitement (166).
- Lenoir *et al.* (2007) ont analysé l'efficacité et la sécurité de hautes concentrations de tobramycine nébulisée chez 59 patients MV. Les patients ont été traités pendant 4 semaines par TIS ou par placebo, et ont été suivis lors de 4 semaines supplémentaires sans traitement (167).
- L'efficacité et la sécurité de la TIS à long terme ont été évaluées par Mazurek *et al.* (2014). Dans cette étude, 186 patients ont reçu de la TIS pendant 56 semaines, par cycles de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement (168).
- Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo a été menée par Gibson *et al.* (2003) afin d'évaluer la sécurité et la diminution de la densité de *Pa* dans les expectorations des patients MV (169).

1.2.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde (VEMS)

Ramsey *et al.* ont évalué l'évolution du VEMS au cours des 24 semaines de traitement par TIS ou placebo (Figure 61) (165).

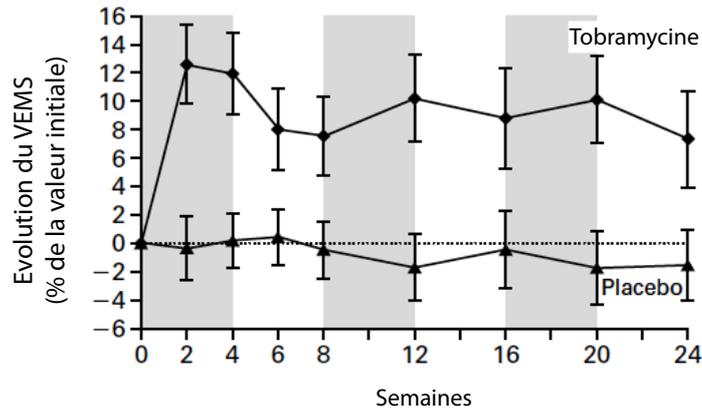


Figure 61 : Evolution du VEMS chez les patients recevant de la tobramycine ou un placebo (165)

Le VEMS a été augmenté durant les périodes de traitement (périodes grisées sur la figure 61), mais a diminué au cours des périodes sans traitement (périodes blanches sur la figure 61). Après 24 semaines de traitement, le VEMS a été amélioré de 10% dans le groupe tobramycine. En revanche, les patients ayant reçu le placebo ont vu leur VEMS diminuer de 2% (165).

Dans l'étude EAGER, l'efficacité de la TIS a été évaluée en comparaison à l'efficacité de la TIP, en mesurant le changement de VEMS au cours du traitement. Il a été mesuré avant le début de l'administration, puis à toutes les visites prévues dans le cadre de l'étude (Figure 62) (166).

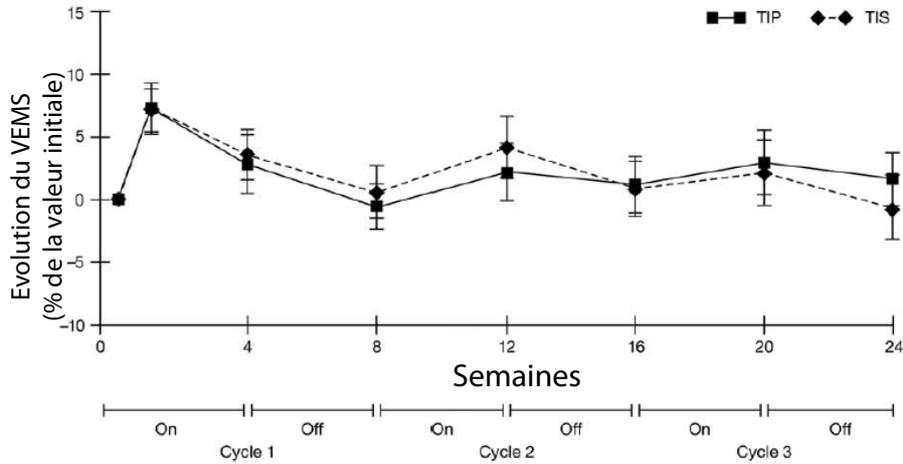


Figure 62 : Evolution du VEMS au cours de l'étude (166)

Le VEMS des patients des deux groupes a évolué de façon similaire tout au long de l'étude (Figure 62). Les changements observés n'ont pas été significatifs. La TIP n'a donc pas été inférieure à la TIS en terme d'efficacité (166).

Lenoir *et al.* ont également montré une augmentation significative du VEMS avec le traitement par TIS, en comparaison au placebo. Cependant, les effets ne se sont pas maintenus après arrêt du traitement. Cette étude n'a été réalisée que sur 4 semaines de traitement et les effets de l'antibiotique doivent être, selon les auteurs, analysés par des études à plus long terme (167).

C'est ce que Mazurek *et al.* ont essayé de montrer. Au cours de leur étude menée sur 186 patients, cette équipe a mis en évidence que la tobramycine engendrait une augmentation du VEMS maintenue pendant 56 semaines, avec des fluctuations minimales lors des périodes sans traitement (168).

1.2.1.2. Évolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

En 1999, Ramsey *et al.* ont surveillé l'évolution de la densité de *Pa* dans les échantillons de crachats des patients traités par TIS, en comparaison à un placebo. Avec la tobramycine, la densité des bactéries a diminué à chaque période de 28 jours de traitement. Cependant, durant les périodes sans traitement, la densité de *Pa* a eu tendance à revenir à sa valeur initiale (Figure 63) (165).

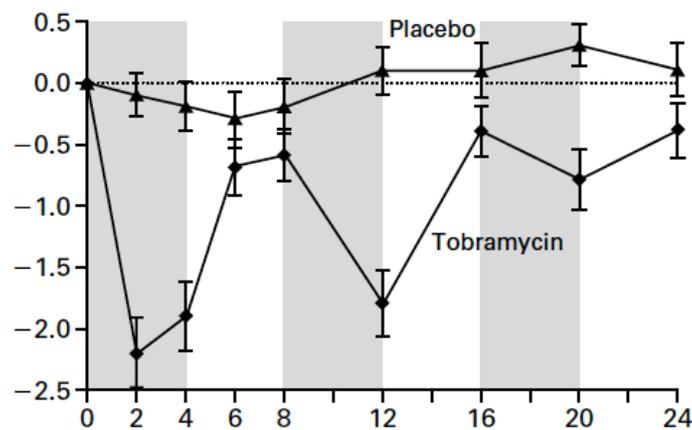


Figure 63 : Changement de densité de *P. aeruginosa* (\log_{10} UFC/g) dans les expectorations (165)

Par ailleurs, on observe une plus grande efficacité du traitement durant les deux premiers cycles. En effet, la diminution de la densité de *Pa* a été plus importante lors des semaines 4 et 12 comparativement à la semaine 20, correspondant à la dernière phase de traitement. La diminution de la densité de *Pa* lors du dernier cycle de traitement reste cependant supérieure à la valeur du groupe placebo (165).

Malgré la diminution de l'effet sur la densité de *Pa* au cours du 3^{ème} cycle, il a été constaté que l'amélioration du VEMS était maintenue au cours des cycles de traitement. Cet effet pourrait s'expliquer par le fait que la tobramycine a, en plus de son activité bactéricide, un effet inhibiteur des facteurs influençant la virulence de *Pa* créant un effet anti-inflammatoire. Ainsi, l'amélioration de la fonction pulmonaire pourrait être maintenue malgré la faible réduction de la densité de la bactérie (165).

La densité de *Pa* dans les crachats a aussi été mesurée au cours de l'étude EAGER comparant la TIS à la TIP. Les souches mucoïdes et non mucoïdes étaient moins présentes au cours du traitement. Cette diminution a été plus marquée dans le groupe TIP (Figure 64).

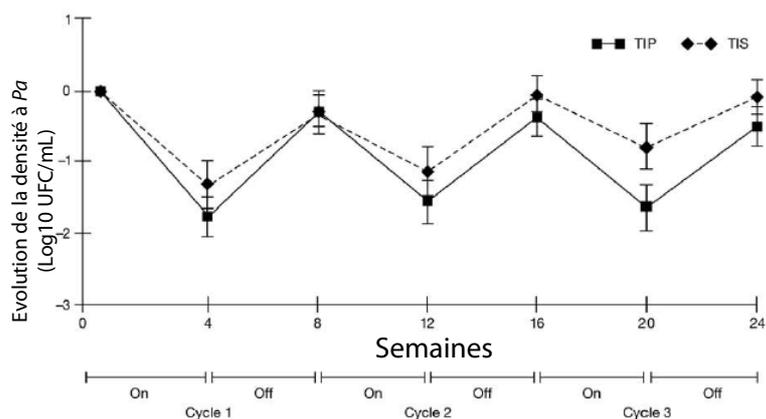


Figure 64 : Variation de la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations au cours du traitement (166)

Les études menées par Mazurek et Gibson ont également mis en évidence une diminution significative de la densité à *Pa* avec la tobramycine (165, 167). Lenoir et al. ont aussi remarqué cet effet. Les souches étaient moins nombreuses, moins persistantes et les surinfections diminuées. En revanche, l'effet n'était pas maintenu après arrêt du traitement (167).

Selon Ramsey *et al.*, la CMI a eu tendance à augmenter dans le groupe de patients traités par tobramycine, montrant une diminution de la sensibilité des souches de *Pa* à l'antibiotique. Cette augmentation n'a pas été perçue chez les patients recevant le placebo (165).

Konstan *et al.* ont mis en évidence une augmentation de la CMI de la tobramycine vis-à-vis de *Pa* entre J1 et J28 dans tous les cycles de traitement par tobramycine (166). Mazurek *et al.* ont également montré une augmentation significative de la CMI au cours du traitement (168).

L'augmentation de la CMI observée par les auteurs montre que l'exposition des populations bactériennes à l'antibiotique peut sélectionner les souches de *Pa* résistantes. Une diminution de la susceptibilité des bactéries à cet antibiotique peut se créer ultérieurement.

1.2.1.3. Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et hospitalisation pour raisons respiratoires

Ramsey *et al.* ont également observé la mise en place d'antibiothérapie supplémentaire par voie générale au cours du traitement par TIS (Tableau 17). Ceci permet d'évaluer notamment l'impact de la tobramycine sur la survenue de nouvelles infections (165).

Tableau 17 : Mise en place de nouvelles antibiothérapies (165)

	TOBI®	Placebo
Utilisation d'un nouvel antibiotique anti- <i>P. aeruginosa</i>	39%	22%
Durée moyenne de traitement par le nouvel antibiotique	9,6	14,1 jours
Hospitalisation	37%	45%
Durée de l'hospitalisation	5,1 jours	8,1 jours

Le recours aux antibiotiques par voie générale a plus souvent eu lieu dans le groupe tobramycine que dans le groupe placebo. Les antibiothérapies mises en place ont cependant été de plus courte durée que celles initiées dans le groupe placebo. Par ailleurs, le taux d'hospitalisations a été plus haut dans le groupe du placebo, et celles-ci ont été de plus longue durée (165).

Cela montre donc une survenue plus importante des infections au cours du traitement par TIS. Cependant, elles ont été de moindre gravité. Les patients traités par tobramycine n'étaient pas toujours hospitalisés au cours des épisodes infectieux, ou l'étaient sur une plus courte durée que les patients recevant le placebo. La TIS semble donc avoir un effet favorisant sur la survenue des infections (165).

Dans l'étude EAGER, la proportion de patients nécessitant une antibiothérapie anti-pyocyanique supplémentaire a été plus importante significativement dans le groupe de patients traités par TIP par rapport aux patients traités par TIS (Tableau 18). En revanche, la durée du traitement mis en place a été plus faible dans le groupe TIP que dans le groupe TIS (166).

Tableau 18 : Utilisation d'antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa* supplémentaires (164)

	TOBI® Podhaler®	TOBI®
Utilisation d'un nouvel antibiotique anti- <i>P. aeruginosa</i>	64,9%	54,5%
Durée moyenne de traitement par le nouvel antibiotique	30,9 jours	33,4 jours

Dans ces cas-là, l'antibiotique le plus souvent utilisé a été la ciprofloxacine par voie orale. Le mode d'administration a montré que l'infection n'était pas de haute intensité, et ne nécessitait pas une hospitalisation avec une antibiothérapie intraveineuse. Le nombre de patients hospitalisés au cours de l'étude pour évènements respiratoires a été similaire dans les deux groupes (166).

Mazurek a également retrouvé un laps de temps plus long entre deux exacerbations avec le traitement par tobramycine (168).

1.2.2. Sécurité et tolérance

La sécurité et la tolérance ont été évaluées au cours des études, en surveillant la survenue d'effets indésirables pendant le traitement (Tableau 19).

Tableau 19 : Évaluation de la sécurité et de la tolérance de la TIS au cours des études

Études	Structure de l'étude	Effets indésirables détectés
Ramsey <i>et al.</i> (165)	TIS vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Effets d'intensité légère à modérée, et transitoires - Acouphènes - Altération de la voix - Hémoptysies (plus rares dans le groupe TIS que dans le groupe placebo) - Bronchospasme après inhalation (similaire dans les deux groupes) - Pas de perte d'audition, fonction rénale non modifiée
Konstan <i>et al.</i> (166)	TIS vs TIP	<ul style="list-style-type: none"> - Effets d'intensité légère à modérée, diminuant au fil des cycles de traitement - Toux (plus retrouvée avec la TIP qu'avec la TIS) - Bronchospasme similaire dans les deux groupes - Dysphonie et dysgueusie (dans le groupe TIP) - Troubles pulmonaires (type exacerbation) similaires dans les deux groupes - Baisse de l'audition intermittente et transitoire - Paramètres biochimiques et hématologiques non modifiés
Lenoir <i>et al.</i> (167)	TIS vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables plus fréquents avec la TIS - Pas de toxicité rénale ou auditive détectée
Mazurek <i>et al.</i> (168)	TIS à long terme	<ul style="list-style-type: none"> - Toux, rhinite, pharyngite - Pas de bronchospasme à court ou à long terme - Exacerbation pulmonaire - Paramètres chimiques et biologiques non modifiés
Nikolaizik <i>et al.</i> (2008) (170)	TIS vs tobramycine IV	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de bronchospasme induit - Toxicité rénale et ototoxicité seulement avec la tobramycine IV

Lenney *et al.* ont étudié l'administration de la tobramycine à la fois par le Pari LC Plus® et par le nébuliseur eFlow® rapid. Les effets liés au traitement sont les mêmes avec les deux dispositifs (171).

1.2.3. Commodité

La commodité des traitements a été évaluée en particulier dans l'étude EAGER, en comparant la TIS à la TIP (166).

1.2.3.1. Temps d'administration

Avec la TIP, le temps d'administration a été de 5,6 minutes en moyenne. Avec la TIS, il est de 19,7 minutes, sans compter le temps de nettoyage et de désinfection nécessaire pour l'entretien du nébuliseur (Figure 65). Ces étapes ne sont pas à réaliser avec l'inhalateur de poudre sèche (TIP). Ce gain de temps permet d'économiser 28 minutes par jour, donc 13 heures de moins par mois, en plus du temps de désinfection. Ce temps gagné par la forme TIP, au détriment de la forme TIS, permet d'améliorer l'observance des traitements par les patients, et de rendre de meilleurs résultats cliniques (166).

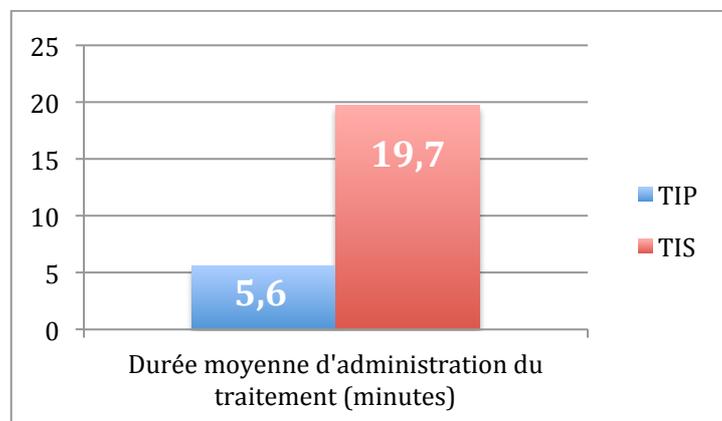


Figure 65 : Comparaison de la durée moyenne d'administration par prise avec les deux traitements (164)

1.2.3.2. Satisfaction des patients

La satisfaction des patients a été mesurée durant l'étude EAGER grâce à un questionnaire comportant 4 questions, abordant l'efficacité, les effets secondaires, la commodité et la satisfaction globale (Tableau 20) (172, 173). Ce questionnaire a été scoré de 0 à 100, 100 étant la plus haute satisfaction (166).

Tableau 20 : Evaluation de la satisfaction des patients vis-à-vis du traitement (166)

	TOBI® Podhaler® (TIP)	TOBI® (TIS)
Efficacité	74,8%	65,4%
Effets secondaires	92,1%	92,6%
Commodité (Facilité d'utilisation et durée d'administration)	82,7%	58,4%
Satisfaction globale	76,2%	71,0%

Le TIP a été considéré comme plus efficace que le TIS. Au niveau des effets secondaires, le score obtenu a été le même dans les 2 traitements : les patients ont considéré que la gravité des effets indésirables étaient semblables dans les deux cas, et que cela impactait de la même façon leurs habilités mentales et physiques. Ils ont apprécié la simplicité d'utilisation et la durée d'administration bien diminuée de la TIP par rapport à la TIS (Tableau 20). La TIP ne nécessite pas de compresseur ni de source électrique. Le dispositif d'inhalation est facilement transportable, ce qui est très pratique pour les patients. Globalement, la satisfaction des patients a été meilleure en ce qui concerne la TIP (166).

La tobramycine en poudre sèche pour inhalation est donc considérée comme une option thérapeutique importante dans le traitement des infections à *Pa* dans la mucoviscidose. En effet, elle n'est pas inférieure à la solution pour nébulisation en termes d'efficacité et de sécurité (sauf pour la toux, la dysphonie et la dysgueusie). Par ailleurs, elle offre aux patients la possibilité d'une administration plus rapide et moins contraignante en termes d'entretien (166).

LeLorier démontre par ailleurs que l'usage de la TIS pendant 24 semaines chez les patients MV permet de diminuer les jours d'hospitalisation, en comparaison au placebo. Des économies sont ainsi réalisées (174).

➡ La TIS est donc un antibiotique couramment utilisé dans la mucoviscidose, ayant démontré son efficacité et sa sécurité à maintes reprises. Cependant, les patients tendent à préférer les nouvelles formes d'administration comme la TIP, plus commodes.

1.3. Tobramycine sous forme de poudre pour inhalation sino-nasale

Une formulation sino-nasale de tobramycine commence à être évaluée. En effet, les sinus sont le premier site de colonisation persistante des souches de *Pa*. Les bactéries descendent ensuite dans les voies aériennes profondes, entraînant un tournant dans l'histoire de la maladie (149).

L'antibiotique est administré dans les sinus par le nébuliseur PARI LC Sprint Sinus® (cf Partie III, chapitre 3.3.4).

→ Ce mode d'administration semble prometteur pour diminuer la colonisation des pathogènes au niveau des sinus des patients MV. Il permettrait de limiter les symptômes liés à l'aggravation de la maladie. Cependant, il doit être évalué à plus long terme pour voir si les bénéfices sont réels (149).

En résumé, la tobramycine est un antibiotique efficace dans les infections à *Pa* dans le cadre de la mucoviscidose. Plusieurs modes d'administration sont développés afin de satisfaire au mieux les patients (Tableau 21).

Tableau 21 : Résumé des données concernant la tobramycine

	TOBI® Podhaler® (TIP)	TOBI® (TIS)
VEMS	➔	➔
Densité de Pa dans les expectorations	➔	➔
Utilisation d'antibiotiques supplémentaires	➔ (en comparaison à TIS) (Mais durée d'utilisation plus courte qu'avec TIS)	➔ (en comparaison à TIP)
Durée entre deux hospitalisations	➔	➔
Effets indésirables	Intensité faible (toux, dysgueusie, douleurs pharyngolaryngées, dysphonie, fièvre)	Intensité faible (acouphènes, altération de la voix, rhinite, pharyngite, toux)
Néphrotoxicité et ototoxicité	Nulles	Nulles
Durée moyenne d'administration	5 minutes	15 minutes (+ le temps d'entretien)
Entretien de l'appareil	Non nécessaire	Indispensable avec l'eFlow, Non nécessaire avec l'Abox
Satisfaction globale des patients	76%	71%

À l'HFME, la tobramycine est le plus souvent administrée sous forme de solution pour inhalation (Annexe 1). Deux appareils sont utilisés pour l'administration de cet antibiotique :

- le nébuliseur **Abox**[®] est très simple d'utilisation, et ne nécessite pas d'entretien. En effet, il comporte des kits jetables après utilisation. En revanche, cet appareil est bruyant, et est difficilement transportable puisqu'il se branche sur le secteur. La séance d'aérosol dure environ 15 minutes.

- le nébuliseur **eFlow**[®] permet une séance plus rapide (3 à 5 minutes), est facilement transportable puisqu'il fonctionne sur batterie, et est moins bruyant que l'Abox[®]. Il nécessite en revanche un entretien fastidieux. Le tamis présent dans l'appareil coûte cher et ne peut pas être changé à chaque fois. Selon les médecins, cet appareil contribue à améliorer la qualité de vie du patient, en diminuant le temps d'administration des médicaments.

Les médecins de l'HFME prescrivent également le **TOBI**[®] **Podhaler**, permettant de réduire encore le temps d'administration du médicament, et de limiter le temps consacré à l'entretien des appareils.

Parfois, la colistine peut agir en synergie avec d'autres antibiotiques qui apparaissent résistants du fait de l'imperméabilité cellulaire. Il est donc intéressant d'associer certaines molécules avec cet antibiotique (78).

2.1. Colobreathe® : colistine sous forme de poudre sèche pour inhalation

La colistine sous forme de poudre sèche pour inhalation (Colistin Inhalation Powder (CIP) en anglais) est conditionnée dans la spécialité Colobreathe®. Le conditionnement contient 56 gélules de poudre d'antibiotique, ainsi qu'un inhalateur de poudre sèche appelé Turbospin®, nécessaire pour l'administration (Figure 68).

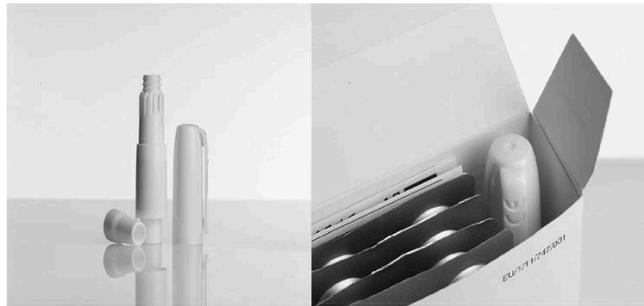


Figure 68 : Conditionnement du Colobreathe® (177)

2.1.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, l'étude de Schuster *et al.* (2013) a été analysée. Ceux-ci ont évalué l'efficacité de la colistine sous forme de poudre sèche pour inhalation (Colistin Inhalation Powder (CIP) en anglais), en comparaison au traitement par TIS chez 380 patients MV. La CIP a été administrée à l'aide du Turbospin®, 2 fois par jour de façon continue pendant 24 semaines. La TIS a été administrée à l'aide d'un nébuliseur pneumatique Pari LC Plus® 3 fois par jour de façon alternative : 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement (177).

2.1.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

Le VEMS a été mesuré en début et en fin de traitement. Le VEMS des patients a été amélioré dans les deux groupes de traitement, sans montrer de différence significative pour l'un ou l'autre des traitements (Figure 69) (177). La colistine n'a pas été inférieure à la tobramycine en terme d'efficacité.

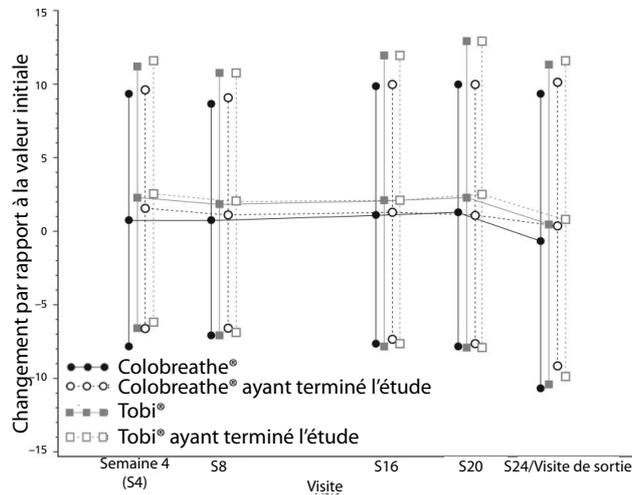


Figure 69 : Evolution du VEMS au cours du traitement lors de l'étude de Schuster *et al.* (177)

2.1.1.2. Évolution de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La CMI 50 de la colistine est restée constante durant les 24 semaines de traitement lors de l'étude de Schuster. La proportion de souches résistantes à cet antibiotique était faible, et n'a pas augmenté pas au cours de l'étude. La susceptibilité de la bactérie n'a donc pas été modifiée dans les deux groupes de traitement. Aucune augmentation de résistance de *Pa* n'a été observée pour le moment (177).

2.1.2. Sécurité et tolérance

La sécurité du médicament a été évaluée par Schuster *et al.* en surveillant l'émergence d'évènements indésirables avec les traitements par TIS et CIP. Les patients traités par CIP ont vu apparaître plus d'effets secondaires que les patients traités par TIS (Figure 70) (177).

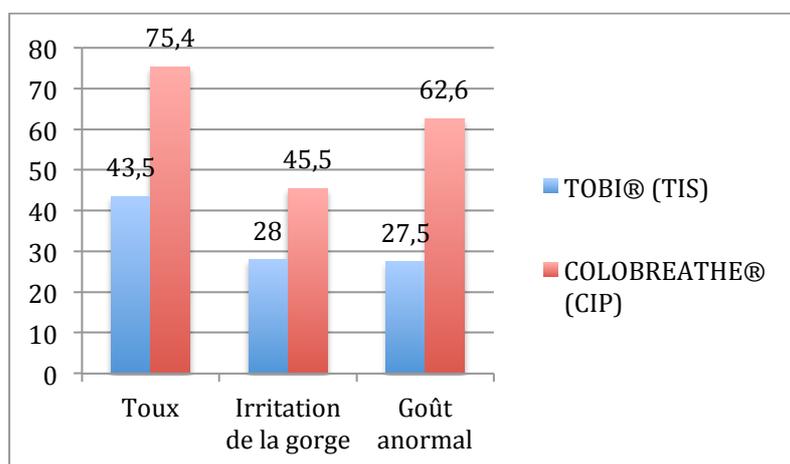


Figure 70 : Effets indésirables survenus au cours des traitements (177)

La toux, l'irritation de la gorge et le goût anormal ont eu une plus grande incidence avec le traitement par Colobreathe®. L'hémoptysie a été un fait rare mais plus fréquent avec la CIP qu'avec le nébuliseur. La dose de colistine utilisée étant importante avec la CIP, cela peut expliquer la plus grande incidence des effets indésirables survenus. Dans les deux groupes de traitement, les patients n'ont pas subi de variation du poids (177).

Généralement, les évènements indésirables survenus ont été d'intensité légère à modérée, et la majorité de ceux-ci ont été guéris sans séquelle. Les effets indésirables graves (de type exacerbation pulmonaire) ont été plus fréquents avec la TIS que la colistine (177).

2.1.3. Commodité

2.1.3.1. Satisfaction des patients

La qualité de vie a aussi été contrôlée par Schuster *et al.* avec les différents traitements. Elle a été évaluée par l'intermédiaire d'un questionnaire, le CF-Questionnaire-Revised Respiratory Scale (CFQ-RS) (Annexe 2).

Ce questionnaire est à remplir par les patients (ou par leurs parents pour les enfants en bas âge). Cet instrument utilisé spécifiquement dans la mucoviscidose permet de mesurer l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. Il explore 3 modules (la qualité de vie relative à la santé, les symptômes, et la perception globale de la santé par les patients) et 9 domaines : la condition physique, la vitalité, l'état émotionnel, les limitations sociales, la limitation des performances scolaires, l'image corporelle, les troubles alimentaires, la perception de la santé et le fardeau représenté par le traitement. Les réponses données par les patients ont été scorées, et ces résultats ont permis d'établir la qualité de vie estimée (172, 173).

Dans l'étude de Schuster *et al.*, selon les patients, la colistine sous forme de poudre sèche a permis d'alléger le fardeau du traitement antibiotique. Cette différence est devenue significative dès la semaine 4 du traitement. Cependant, tous les autres critères du questionnaire n'ont pas montré une différence significative en faveur de la CIP (Figure 71) (177).

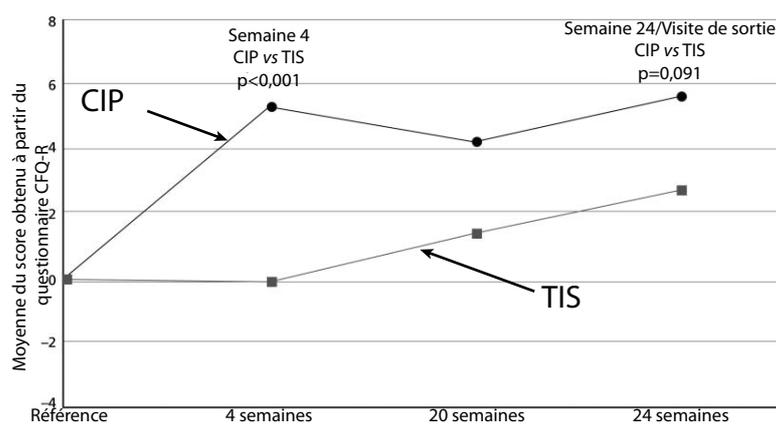


Figure 71 : Evaluation de la qualité de vie selon les traitements (177)

2.1.3.2. Temps d'administration

La facilité d'utilisation des appareils a été évaluée au cours de l'étude menée par Schuster. Parmi la cohorte, 51,9% des patients ont considéré la CIP comme très facile à utiliser, contre 9,9% des patients pour le nébuliseur. Une grande majorité des patients, en particulier les enfants, a ainsi semblé préférer utiliser la CIP. L'adhérence au traitement était ainsi favorisée, et les résultats cliniques obtenus étaient meilleurs (177).

→ La colistine sous forme de poudre sèche pour inhalation semble donc être une alternative intéressante de traitement. En effet, l'inhalateur de poudre sèche est un dispositif très simple à utiliser, permettant de limiter le fardeau pour les malades. De plus, la colistine est un antibiotique efficace contre *Pa*, permettant de limiter les infections et les exacerbations.

2.2. Colimycine® : la colistine sous forme de solution pour inhalation

Colimycine® est une spécialité contenant de la colistine sous forme de solution pour inhalation (Colistin Inhalation Solution (CIS) en anglais). Elle se présente sous forme de flacons de poudre accompagnés de flacons contenant 3 mL de solvant permettant la reconstitution de la solution (78).

2.2.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, une étude a été menée par Hodson *et al.* (2002) sur 108 patients. Elle a permis de comparer l'utilisation de la CIS à la TIS. Les patients ont reçu l'un ou l'autre des traitements à l'aide d'un nébuliseur pneumatique type Pari LC Plus® durant 4 semaines, et ont été suivis pendant 4 semaines supplémentaires (178).

2.2.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

L'étude de Hodson comparant la colistine à la TIS a mesuré la fonction pulmonaire en observant l'évolution du VEMS. Avec la TIS, une amélioration significative a été observée (Figure 72). En revanche, l'augmentation du VEMS avec la colistine ne s'est pas montrée significative (179).

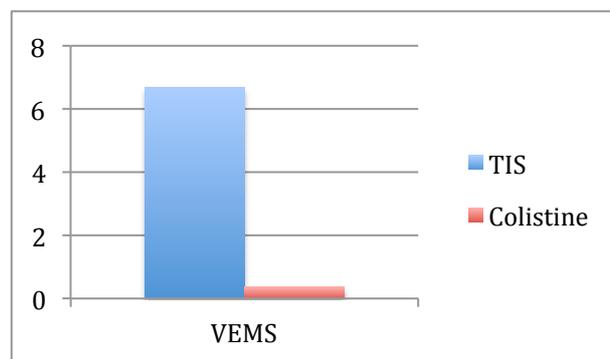


Figure 72 : Variation du VEMS avec les différents traitements (178)

L'amélioration de ce paramètre a été particulièrement marquée chez les enfants de 6 à 12 ans traités par tobramycine en inhalation (179).

2.2.1.2. Évolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La densité de *Pa* dans les expectorations a été mesurée au cours de l'étude menée par Hodson. Elle a été diminuée de façon significative dans les deux groupes de traitement. La colistine et la tobramycine ont fait décroître significativement la quantité de bactéries présentes dans les crachats. Avec ces deux molécules, il n'a pas été observé de développement significatif de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques. En effet, la CMI a montré de légères variations non significatives dans les deux groupes (178).

L'apparition de nouveaux pathogènes microbiens a aussi été surveillée au cours de la comparaison entre la colistine et la tobramycine (Figure 73).

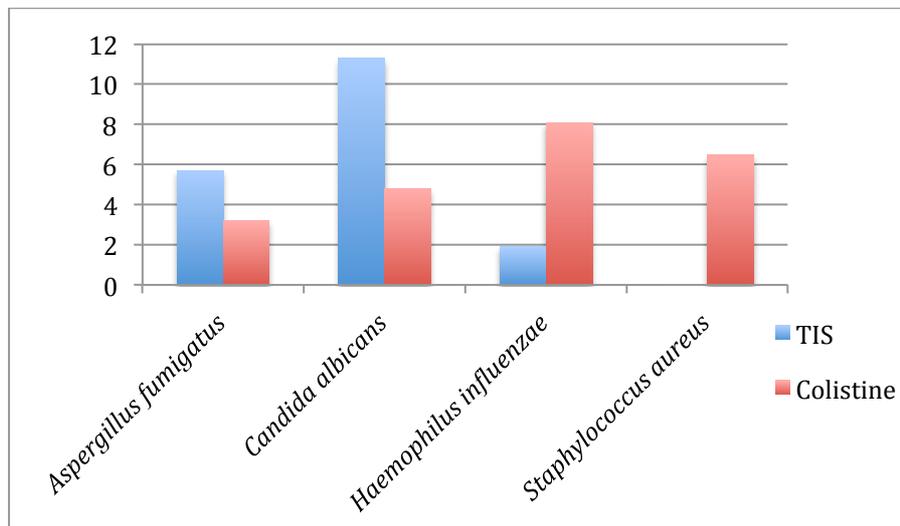


Figure 73 : Colonisation des sécrétions par de nouveaux pathogènes (178)

Avec le traitement par tobramycine, les patients ont plus été colonisés par *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*, tandis que les patients sous colistine avaient plus d'*Haemophilus influenzae* et de *S. aureus* que dans l'autre groupe (Figure 73) (178).

2.2.2. Sécurité et tolérance

Hodson *et al.* ont contrôlé l'incidence des effets indésirables avec le traitement par CIS ou par TIS. Les effets indésirables touchant le système respiratoire sont les plus fréquents. La pharyngite induite a été l'effet le plus retrouvé dans le groupe tobramycine, et la toux induite a été l'effet le plus fréquemment retrouvé dans le groupe colistine (179).

La réactivité bronchique après administration du traitement, définie par une diminution du VEMS d'au moins 10% dans les 30 minutes suivant la nébulisation du traitement, a été plus fréquente dans le groupe colistine (17,7%) que dans le groupe tobramycine (11,3%) (179).

La fonction rénale n'a pas montré de changement significatif au cours du traitement (179).

2.2.3. Innovation

Tadim® est une nouvelle spécialité sortie en février 2016 contenant de la colistine sous forme de poudre pour inhalation (Figure 74) (180).



Figure 74 : Tadim®, nouvelle spécialité de colistine pour inhalation (180)

La solution doit être reconstituée à l'aide d'eau pour préparation injectable, et peut être administrée par le nébuliseur I-neb AAD ou par un système pneumatique classique type Pari LC Plus® associé à un compresseur adapté. Actuellement, il n'y a pas d'étude clinique concernant la pharmacocinétique du médicament administré par le système I-neb. Pour cette raison, la Commission de Transparence de la HAS recommande l'administration de ce médicament à l'aide d'un nébuliseur pneumatique type Pari LC Plus (78).

→ La CIS permet une diminution significative de la densité de Pa dans les expectorations, mais l'amélioration du VEMS n'est pas statistiquement significative. En revanche, la CIP ne s'est pas montrée inférieure à la TIS en terme d'efficacité, en particulier sur le VEMS. La colistine peut donc être un traitement intéressant dans la mucoviscidose. L'utilisation du DPI permet de diminuer le temps d'administration et d'augmenter l'observance des patients.

La colistine est donc une alternative de traitement intéressante dans la mucoviscidose. Les données la concernant sont regroupées dans le tableau 22.

Tableau 22 : Résumé des données concernant la colistine

	Colobreathe® (CIP)	Colimycine® (CIS)
VEMS		Stable
Densité de Pa dans les expectoration	(donnée absente)	
CMI	Stable	Stable
Effets indésirables	Intensité faible (toux, irritations de la gorge, dysgueusie)	Intensité faible (toux)
Durée moyenne d'administration	5 minutes	15 minutes (+ le temps d'entretien)
Entretien de l'appareil	Non nécessaire	Indispensable avec l'eFlow, Non nécessaire avec l'Abox
Satisfaction globale des patients		(donnée absente)

A l'HFME (Annexe 1), la colistine est généralement prescrite sous forme de solution pour inhalation, de façon moins fréquente que la tobramycine. Deux appareils sont utilisés pour l'administration de cet antibiotique :

- le nébuliseur **Abox**[®] très simple d'utilisation, ne nécessitant pas d'entretien. Il a en revanche l'inconvénient d'être bruyant, et d'être difficilement transportable puisqu'il se branche sur le secteur. La séance d'aérosol est relativement longue puisqu'elle dure environ 15 minutes.

- le nébuliseur **eFlow**[®] facilement transportable (se branche sur batterie), moins bruyant que l'Abox[®] et permettant une administration plus rapide (3 à 5 minutes). Cependant, l'entretien doit être réalisé après chaque administration, le tamis de l'appareil étant changé tous les 6 mois seulement. Selon les médecins, cet appareil contribue à améliorer la qualité de vie du patient, en diminuant le temps d'administration des médicaments.

Les médecins de l'HFME prescrivent également le **Colobreathe**[®] **Turbospin**[®], permettant de réduire encore le temps d'administration du médicament, et de limiter le temps consacré à l'entretien des appareils.

Les molécules qui suivent sont sorties plus récemment et sont disponibles uniquement sous forme de solution pour inhalation.

3. L'AZTREONAM

L'aztréonam est une bêta-lactamine monocyclique appartenant à la famille des monobactames (Figure 75). Elle a un effet à la fois bactériostatique et bactéricide sur les bactéries (78).

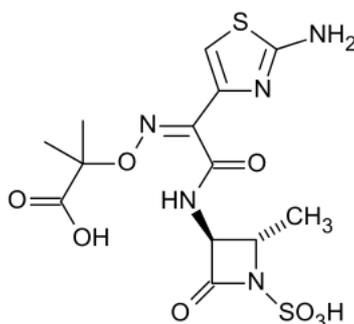


Figure 75 : Structure de l'aztréonam (181)

La molécule, obtenue par synthèse totale, se fixe sur les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) des bactéries. Elle agit en inhibant la synthèse du peptidoglycane qui compose la paroi bactérienne. Ainsi, la paroi est détruite et la bactérie ne peut plus se multiplier (182).

3.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, 5 études seront étudiées :

- Retsch-Bogart *et al.* (2009) ont testé l'efficacité de Cayston® (aztréonam lysine en solution pour inhalation (AZLI)) en le comparant à un placebo. Dans cet essai, les 164 patients ont été randomisés en deux groupes. Ils ont reçu soit de l'AZLI en 3 prises par jour, administré avec le nébuliseur eFlow® accompagné d'un compresseur associé, soit un placebo, en 3 prises par jour également (183).
- McCoy *et al.* (2008) ont également comparé l'efficacité et la sécurité de Cayston® (AZLI) en comparaison au placebo, chez 173 patients préalablement traités par tobramycine (184). Les patients ont d'abord été traités pendant 28 jours par la solution de tobramycine pour inhalation. Au cours de ce traitement préalable, les symptômes respiratoires ont diminué, le VEMS a augmenté, et la densité de *P. aeruginosa* dans les expectorations a diminué. Les patients ont alors été répartis en 3 groupes. Le premier se voyait administrer un placebo, le

2^{ème} avait 2 administrations quotidiennes d'AZLI, et le 3^{ème} était traité par AZLI, en 3 prises par jour. Ce traitement a duré 28 jours, et une phase de suivi de 8 semaines a été réalisée (184).

- Assael *et al.* (2013) ont comparé l'efficacité de l'AZLI par rapport à la TIS lors d'une étude multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée et ouverte, en groupes parallèles. Durant cette étude, 273 patients ont été répartis en 2 groupes : l'un ayant de l'AZLI 3 fois par jour pendant 28 jours, et l'autre de la tobramycine 2 fois par jour. Les patients ont bénéficié de 3 cures de 28 jours de traitement. Chaque période de traitement était suivie de 28 jours sans traitement. Ces 26 semaines de comparaison active ont été suivies d'une phase optionnelle de 24 semaines, de 3 cycles de traitement par AZLI (185).
- Tiddens *et al.* (2015) a évalué l'AZLI spécifiquement chez les enfants au cours de l'étude ALPINE, menée sur 105 patients. Les enfants ont été traités par 28 jours d'AZLI à 75 mg, administré 3 fois par jour, et ont été suivis pendant 24 semaines après traitement. L'émergence de colonies positives à *Pa* a été surveillée au cours de l'étude (186).
- Un autre protocole mené par Oermann *et al.* (2008) a évalué l'effet de l'aztréonam inhalé à long terme. Les patients ont reçu cet antibiotique pendant une longue période allant jusqu'à 18 mois, par cycles de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement. Certains patients recevaient 2 doses par jour d'AZLI, d'autres trois, afin de définir quel protocole de traitement avait la meilleure efficacité (187).

3.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

Les effets de l'AZLI sur le VEMS des patients sont regroupés dans le tableau 23. Cet antibiotique a eu un effet bénéfique sur le VEMS des patients au cours des études. En effet, la fonction pulmonaire des patients traités par AZLI a été améliorée de façon significative dans chaque étude.

Tableau 23 : Evolution du VEMS lors du traitement par AZLI

Etude	Structure de l'étude	Evolution du VEMS	Figures
Retsch-Bogart <i>et al.</i> (183)	AZLI vs placebo	<p>Augmentation significative sous traitement (période grisée sur Fig. 76) par AZLI quel que soit l'âge des patients.</p> <p>Après traitement (période blanche sur Fig. 76), le VEMS a diminué mais est resté supérieur à la valeur initiale.</p>	<p>VEMS Variation de la moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale</p> <p>● AZLI-2x/j ■ AZLI-3x/j ▲ Placebo</p> <p>*** p<0,05 ; AZLI vs Placebo</p> <p>Figure 76 : L'amélioration du VEMS après traitement par Cayston® (183)</p>
McCoy <i>et al.</i> (184)	AZLI vs placebo	<p>Augmentation significative avec le traitement par AZLI (Figure 77).</p> <p>Amélioration similaire dans les deux groupes (Patients recevant l'AZLI 2 ou 3 fois par jour)</p>	<p>VEMS Variation de la moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale</p> <p>● AZLI-2x/j ■ AZLI-3x/j ▲ Placebo</p> <p>* 2x/j, 3x/j</p> <p>** 2x/j</p> <p>Figure 77 : Variation du VEMS avec le traitement par AZLI (184)</p>

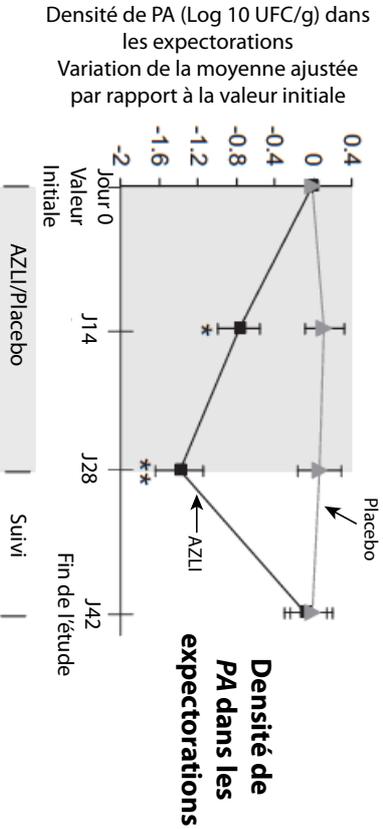
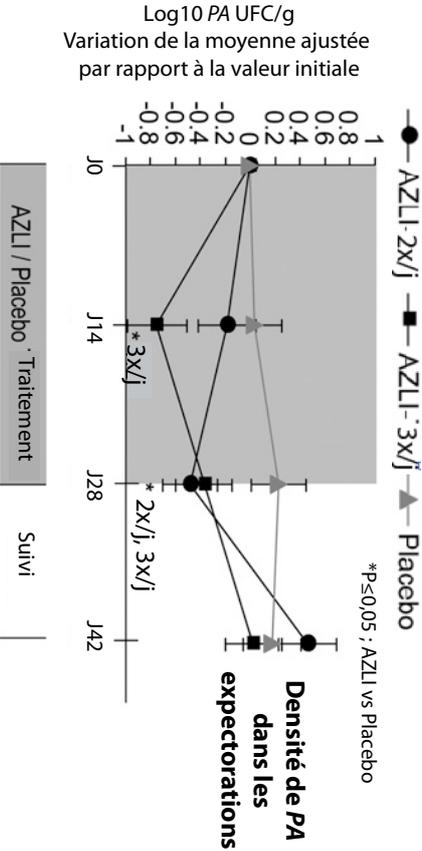
Etude	Structure de l'étude	Evolution du VEMS	Figures
Assael <i>et al.</i> (188)	AZLI vs TIS	<p>Augmentation significative du VEMS chez les patients traités par AZLI en comparaison au traitement par TIS après 1 mois de traitement, et après 3 cures. (Figure 78)</p>	<p>Variation du VEMS sur la population globale</p> <p>Variation du VEMS entre J0 et J28</p> <p>Variation du VEMS sur 3 cures de traitement</p> <p>Figure 78 : Variation du VEMS dans la population globale après 28 jours de traitement et après 3 cures d'antibiotique (188)</p>
Tiddens <i>et al.</i> (186)	AZLI dans la population pédiatrique	<p>Augmentation significative du VEMS des patients dont les cultures sont restées négatives à <i>Pr</i> tout au long de l'étude. En revanche, diminution significative du VEMS des patients dont les cultures se sont positivées à <i>Pr</i> au cours des 24 semaines de suivi (Figure 79).</p>	<p>Figure 79 : Evolution du VEMS chez les enfants traités par AZLI (186)</p>

L'étude d'Oermann a également montré une amélioration du VEMS après chaque cycle de traitement lors de l'utilisation de l'AZLI à long terme. (187)

3.1.2. Évolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

L'évolution de la densité de *Pa* a été mesurée au cours des études. Les résultats sont résumés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Evolution de la densité de *Pa* dans les expectorations au cours du traitement par AZLI

Etude	Structure de l'étude	Evolution de la densité de <i>Pa</i> dans les expectorations	Figures
Retsch-Bogart et al. (183)	AZLI vs placebo	<p>Diminution significative au cours du traitement par AZLI (période grisée sur la figure 80).</p> <p>En revanche, retour au niveau initial lors de la période de suivi post-traitement (période blanche sur la figure 80).</p>	 <p>Densité de PA (Log 10 UFC/g) dans les expectorations Variation de la moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale</p> <p>Densité de PA dans les expectorations</p> <p>Figure 80 : Diminution de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations (183)</p>
McCoy et al. (184)	AZLI vs placebo	<p>Diminution significative dans les deux groupes de patients traités par AZLI (Figure 81).</p> <p>Cette diminution a été plus rapide chez les patients recevant 3 doses d'AZLI par jour.</p> <p>Après 28 jours de traitement, diminution de la densité à <i>Pa</i> semblable dans les deux groupes de traitement.</p>	 <p>Log10 PA UFC/g Variation de la moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale</p> <p>Densité de PA dans les expectorations</p> <p>Figure 81 : Variation de la densité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans les expectorations avec le traitement par AZLI (184)</p>

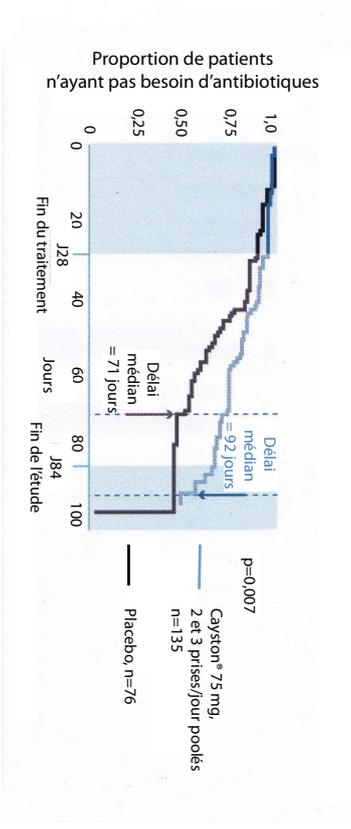
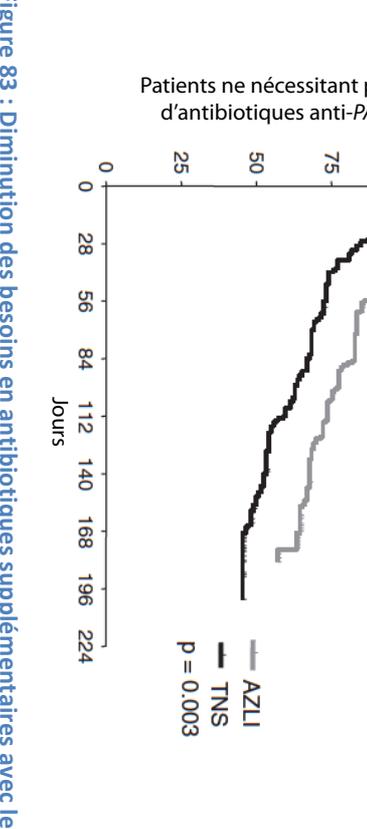
Dans l'étude d'Assael, la diminution de la densité de *Pa* dans les expectorations était similaire dans les deux groupes (AZLI et TSI). La concentration minimale inhibitrice des molécules n'a pas été changée, quel que soit le traitement suivi. Au cours de cette étude, la CMI n'a pas été modifiée avec les traitements (185).

Durant l'étude d'Oermann, la densité de *Pa* dans les crachats est restée constamment en dessous de la valeur initiale (187).

3.1.3. Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels

Le délai jusqu'à utilisation d'une antibiothérapie supplémentaire a été étudié au cours des études. Les résultats sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Evolution du délai jusqu'à recours à une antibiothérapie supplémentaire au cours du traitement par AZLI

Etude	Structure de l'étude	Evolution de la densité de <i>Pa</i> dans les expectorations	Figures
McCoy <i>et al.</i> (184)	AZLI vs placebo	Augmentation significative du délai jusqu'à recours à une antibiothérapie anti- <i>Pa</i> supplémentaire chez les patients traités par Cayston® par rapport à ceux traités par un placebo (Figure 82). (Allongement du délai de 21 jours)	<p>Délai jusqu'à recours à une antibiothérapie anti-<i>Pa</i> supplémentaire dans la population générale</p>  <p>Figure 82 : Allongement du délai jusqu'à recours à une nouvelle antibiothérapie (184)</p>
Assael <i>et al.</i> (185)	AZLI vs TIS	Augmentation significative du délai jusqu'à recours à une antibiothérapie anti- <i>Pa</i> supplémentaire chez les patients traités par Cayston® par rapport à ceux traités par TIS. Les patients traités par AZLI ont moins développé d'infections respiratoires nécessitant un antibiotique supplémentaire par rapport aux patients traités par TIS (Figure 83).	 <p>Figure 83 : Diminution des besoins en antibiotiques supplémentaires avec le traitement par AZLI (185)</p>

3.2. Sécurité et tolérance

La sécurité et la tolérance du traitement par AZLI ont été évaluées en surveillant l'émergence d'effets indésirables au cours du traitement. Ceux-ci sont résumés dans le tableau 26.

Tableau 26 : Sécurité et tolérance du traitement par AZLI

Etude	Structure de l'étude	Effets indésirables survenus
Retsch-Bogart <i>et al.</i> (183)	AZLI vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables semblables entre placebo et AZLI - Correspondaient aux symptômes de la mucoviscidose - Toux productive diminuée de moitié avec Cayston®
McCoy <i>et al.</i> (184)	AZLI vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables semblables entre placebo et AZLI - Correspondaient aux symptômes de la mucoviscidose - Bonne tolérance de l'AZLI
Assael <i>et al.</i> (185)	AZLI vs TIS	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables semblables entre TIS et AZLI - Toux = effet le plus fréquent dans les deux groupes - Effets indésirables graves (type exacerbations) plus fréquents avec l'AZLI
Tiddens <i>et al.</i> (186)	AZLI dans la population pédiatrique	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables rapportés avec l'AZLI : <ul style="list-style-type: none"> ○ Toux ○ Fièvre ○ Rhinorrhée - Bonne tolérance générale du traitement
Oermann <i>et al.</i> (189)	AZLI à long terme	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables stables après expositions répétées au traitement - Effets rapportés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Toux ○ Bronchospasme ○ Hémoptysie

3.3. Satisfaction des patients

La satisfaction des patients a été évaluée grâce au questionnaire CFQ-RS (Annexe 2). Ceux-ci, en remplissant ce questionnaire, ont montré une amélioration de leurs symptômes respiratoires. Les résultats sont exposés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Evolution des scores du questionnaire CFQ-RS au cours du traitement par AZLI

Etude	Structure de l'étude	Evolution du score du CFQ-RS	Figures																				
<p>Retsch-Bogart <i>et al.</i> (183)</p>	<p>AZLI vs placebo</p>	<p>Amélioration significative dans le groupe traité par AZLI par rapport au placebo (Figure 84). Les effets ont diminué 2 semaines après l'arrêt du traitement.</p> <p><i>L'évaluation a été faite sur un seul cycle de 28 jours. Les résultats sont donc difficilement transposables dans la vie réelle.</i></p>	<p>Evolution des symptômes respiratoires sur la population globale (évaluée par le patient à l'aide du questionnaire CFQ-R)</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 84: Adjusted mean change in CFQ-R score</caption> <thead> <tr> <th>Jours</th> <th>Cyston (75 mg, n=80)</th> <th>Placebo (n=84)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>-0.98</td> <td>2.01</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>-2.65</td> <td>2.08</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>-5.71</td> <td>0.62</td> </tr> </tbody> </table> <p>■ Cyston® 75 mg, n=80 ■ Placebo, n=84 ■ Différence minimale cliniquement importante ≥ 5 points</p>	Jours	Cyston (75 mg, n=80)	Placebo (n=84)	0	0	0	14	-0.98	2.01	28	-2.65	2.08	42	-5.71	0.62					
Jours	Cyston (75 mg, n=80)	Placebo (n=84)																					
0	0	0																					
14	-0.98	2.01																					
28	-2.65	2.08																					
42	-5.71	0.62																					
<p>McCoy <i>et al.</i> (184)</p>	<p>AZLI vs placebo</p>	<p>Amélioration significative chez les patients traités par AZLI (Figure 85).</p>	<p>Figure 85 : Amélioration des symptômes respiratoires avec 28 jours de traitement par AZLI (183)</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 85: Variation of adjusted mean CFQ-R score</caption> <thead> <tr> <th>Jours</th> <th>AZLI-2x/j</th> <th>AZLI-3x/j</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>2x/j</td> <td>3x/j</td> <td>2x/j</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>2x/j</td> <td>3x/j</td> <td>2x/j</td> </tr> <tr> <td>42</td> <td>2x/j</td> <td>3x/j</td> <td>2x/j</td> </tr> </tbody> </table> <p>● AZLI-2x/j ■ AZLI-3x/j ▲ Placebo</p> <p>* P ≤ 0.05; AZLI vs Placebo</p>	Jours	AZLI-2x/j	AZLI-3x/j	Placebo	0	0	0	0	14	2x/j	3x/j	2x/j	28	2x/j	3x/j	2x/j	42	2x/j	3x/j	2x/j
Jours	AZLI-2x/j	AZLI-3x/j	Placebo																				
0	0	0	0																				
14	2x/j	3x/j	2x/j																				
28	2x/j	3x/j	2x/j																				
42	2x/j	3x/j	2x/j																				

Les symptômes respiratoires, codés par l'intermédiaire du questionnaire CFQ-R, ont été évalués au cours du protocole élaboré par Assael. Le score a été plus élevé dans le groupe AZLI que dans le groupe tobramycine, montrant que les patients traités par AZLI ont constaté une amélioration de leurs symptômes supérieure aux patients traités par tobramycine (185).

Au cours de l'étude menée par Assael *et al.*, le poids des patients traités par AZLI a augmenté progressivement au cours des semaines, tandis que les personnes traitées par tobramycine ont perdu du poids (185).

Une étude de coût a permis de montrer que l'utilisation de l'aztréonam en inhalation permettait d'économiser plus de 40 000 euros par patient sur une période de trois ans, tout en améliorant la qualité de vie et l'espérance de vie (190).

→ L'aztréonam s'avère être une stratégie thérapeutique majeure lors d'infections à *Pa* dans la mucoviscidose (Tableau 28). En effet, ce traitement permet d'améliorer les symptômes respiratoires, de diminuer la densité de *Pa* dans les expectorations et de retarder le recours à des antibiothérapies supplémentaires. De plus, ce traitement est bien toléré par les patients.

Tableau 28 : Résumé des données concernant l'AZLI

	Cayston® (AZLI)
VEMS	
Densité de Pa dans les expectoration	
Effets indésirables	Intensité faible (symptômes de la mucoviscidose, toux, bronchospasme, hémoptysie, fièvre, rhinorrhée)
Durée moyenne d'administration	5 minutes
Entretien de l'appareil	Indispensable
Satisfaction globale des patients	
Coût du traitement	

A l'HFME (Annexe 1), l'aztréonam est souvent prescrit lors des exacerbations en particulier à *P. aeruginosa*. Ce médicament doit toujours être utilisé avec le nébuliseur **eFlow®**. Celui-ci permet une administration rapide et un transport facilité, mais nécessite un entretien précautionneux.

4. LA LEVOFLOXACINE

La lévofloxacine est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des fluoroquinolones (Figure 86).

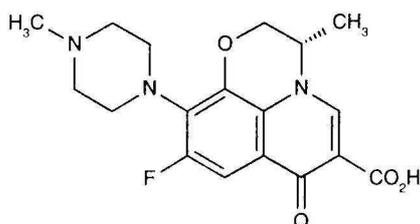


Figure 86 : Structure de la lévofloxacine (191)

Cet antibiotique agit en inhibant les enzymes bactériennes topoisomérases IV et ADN gyrases des bactéries. Sans ces enzymes, la bactérie ne peut plus fabriquer de copies de son ADN lors de la multiplication cellulaire. Elle ne peut donc plus se multiplier (192).

L'activité antimicrobienne de la lévofloxacine est meilleure que celle de la tobramycine sur les biofilms produits par *Pa*. La forte concentration de lévofloxacine délivrée dans les poumons lui permet d'être active contre les organismes résistants, et peut diminuer la sélection des bactéries résistantes (158). Les conditions « anaérobies », faisant diminuer le potentiel antimicrobien de la tobramycine et de l'aztréonam ne semblent pas influencer l'effet de la lévofloxacine. Par ailleurs, l'émergence de nouveaux pathogènes (comme *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, etc.) semble contrôlée avec ce traitement (193).

La lévofloxacine (Quinsair®) n'est pas encore commercialisé en France. Ce médicament fait partie de la liste des médicaments sous surveillance renforcée. Il est en phase d'étude de sécurité post-autorisation (194).

4.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, deux études seront analysées. La première, menée par Geller *et al.* (2011) a permis d'évaluer l'efficacité de la lévofloxacine en solution pour inhalation (Levofloxacin Inhalation Solution (LIS) en anglais) à un placebo. Le médicament a été administré à l'aide du nébuliseur eFlow® rapid. Plusieurs groupes de traitement ont été formés, le premier recevant 120 mg/j de LIS, le deuxième 240 mg/j de LIS, le troisième 240 mg deux fois par jour de LIS, et le quatrième groupe recevant un placebo (193).

Une autre étude, menée par Stuart Elborn *et al.* (2015), a évalué la sécurité et l'efficacité de cette molécule par voie inhalée, en comparaison à la tobramycine en solution pour nébulisation. Les patients ont reçu 240 mg de Quinsair® (lévofloxacine en solution pour inhalation) deux fois par jour, administré par le nébuliseur eFlow® ou 300 mg de tobramycine (TOBI®) deux fois par jour, administré par le nébuliseur Pari LC Plus® (195).

4.1.1. Evolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

Au cours de l'étude de Geller *et al.* comparant la LIS au placebo, une amélioration de la fonction pulmonaire avec la lévofloxacine a été observée. En effet, une augmentation du VEMS a été constatée avec le traitement antibiotique (Figure 87). Cet effet a été majoré avec l'augmentation des doses de LIS.

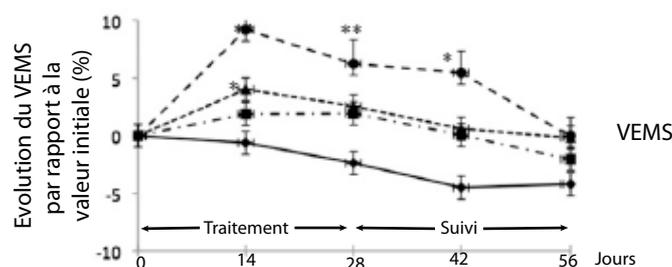


Figure 87 : Evolution du VEMS en fonction des doses de lévofloxacine par rapport au placebo

Le VEMS a été augmenté avec la LIS, mais a été diminué avec le placebo. L'écart entre les deux valeurs était significatif avec une dose de LIS à 240 mg 2 fois par jour. Il est resté significatif jusqu'au jour 42 mais le VEMS était revenu à sa valeur initiale à la fin de la période de suivi.

Au cours de l'étude de Stuart Elborn *et al.*, le VEMS des patients traités par LIS a semblé légèrement supérieur à celui des patients traités par TIS, mais ces valeurs n'étaient pas significativement différentes (Figure 88).

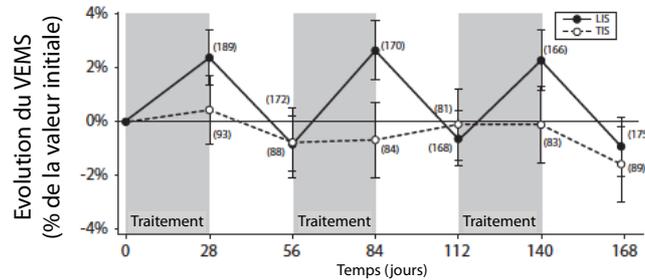


Figure 88 : Comparaison de l'évolution du VEMS avec LIS et TIS (195)

4.1.2. Évolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

La densité de *Pa* dans les expectorations a été mesurée dans l'étude de Geller comparant la LIS au placebo. Après 28 jours de traitement, cette valeur a diminué avec le traitement par LIS, alors qu'elle a augmenté avec le placebo. La décroissance la plus importante était obtenue avec les plus fortes concentrations d'antibiotique (193). En revanche, la densité de *Pa* était revenue à sa valeur initiale à la fin de la période de suivi, le 56^{ème} jour (Figure 89).

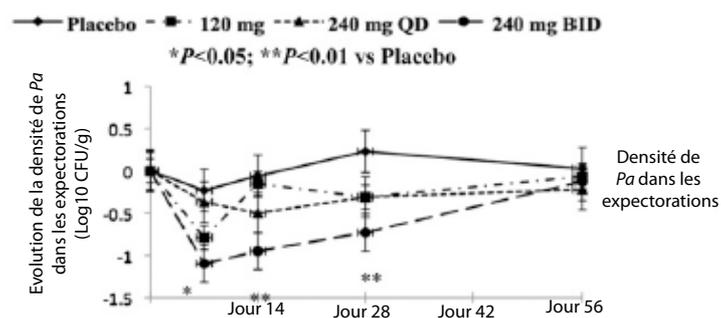


Figure 89 : Evolution de la densité de *Pa* avec la lévofloxacine (193)

Au cours de l'étude de Stuart Elborn *et al.* comparant LIS et TIS, il a été observé que les deux traitements faisaient diminuer la densité de *Pa* dans les crachats (Figure 90) (195).

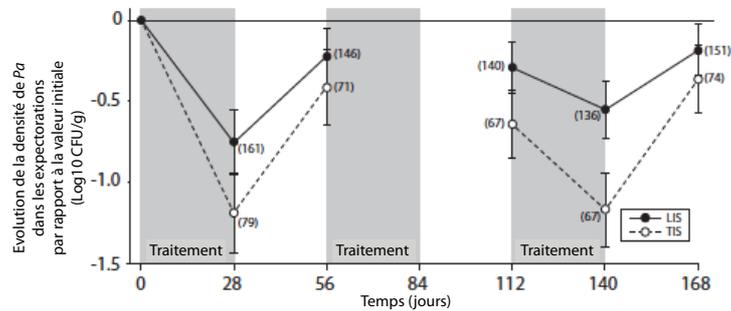


Figure 90 : Evolution de la densité de *Pa* avec LIS ou TIS (195)

L'amplitude de décroissance bactérienne était plus importante avec la tobramycine, montrant un meilleur effet antimicrobien. Cependant, à la fin de l'étude, les valeurs n'étaient pas significativement différentes (195).

Geller *et al.* n'ont pas montré d'apparition significative de pathogènes émergents dans les crachats des patients. La valeur de la CMI de la lévofloxacine n'a pas varié de façon significative (193). Les mêmes résultats ont été observés lors de la comparaison de la LIS à la TIS. Il n'y a pas eu d'émergence significative de nouveaux pathogènes au cours de l'étude, et la CMI de la lévofloxacine n'a pas subi de grande variation (195).

4.1.3. Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires

Au cours de l'étude de Geller, il a été observé que le traitement par lévofloxacine permettait également de retarder l'utilisation d'antibiotiques supplémentaires (Figure 91). En effet, la diminution du besoin d'antibiothérapie était significative dans les 3 groupes de traitement par lévofloxacine. Ce besoin a diminué tout au long de la période de suivi (193).

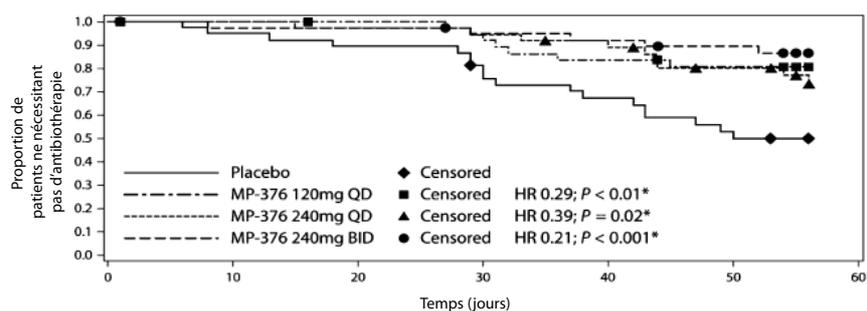


Figure 91 : Evolution de la durée sans antibiotique avec ou sans traitement par lévofloxacine inhalée (193)
MP-376 = lévofloxacine ; QD = chaque jour ; BID = deux fois par jour ; HR = hazard ratio

Stuart Elborn *et al.* ont mesuré le temps entre deux exacerbations suivant le traitement par LIS ou TIS. Celui-ci était similaire statistiquement entre les deux traitements. Cependant, avec la lévofloxacine, la période entre deux antibiothérapies était de 141 jours, tandis qu'elle était de 110 jours avec la tobramycine : cela laisse entrevoir la supériorité de la lévofloxacine par rapport à la tobramycine. En revanche, les hospitalisations ont été moins fréquentes avec la LIS, de façon significative (195).

4.2. Sécurité et tolérance

La sécurité et la tolérance ont été évaluées au cours des études (Tableau 29).

Tableau 29 : Evaluation de la sécurité et de la tolérance de la lévofloxacine inhalée

Etude	Structure de l'étude	Effets indésirables relevés
Geller <i>et al.</i> (1993)	LIS vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Effets d'intensité légère à modérée, survenant de façon similaire dans les deux groupes - LIS : dysgueusie, toux, céphalée <p>→ n'ont pas eu d'impact sur l'observance des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de trouble lié aux tendons ou aux articulations - Paramètres biologiques et électrocardiogramme non modifiés
Stuart Elborn <i>et al.</i> (1995)	LIS vs TIS	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue des effets similaire dans les deux groupes - LIS : dysgueusie, toux, augmentation des crachats, sinusite <p>→ N'ont pas eu d'impact sur l'observance des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de trouble lié aux tendons ou aux articulations

4.3. Commodité

Geller *et al.* ont évalué la satisfaction des patients à l'aide du questionnaire CFQ-R (Figure 92) (Annexe 2) (172, 173).

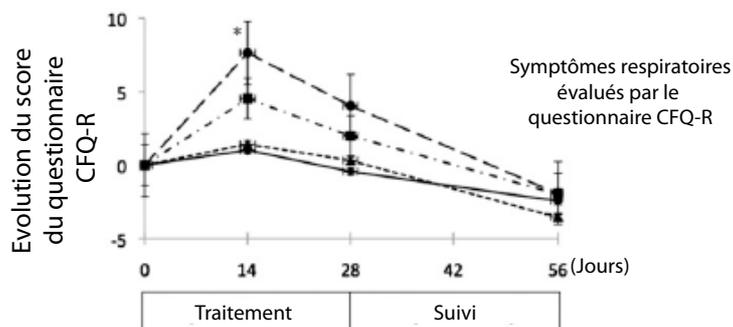


Figure 92 : Evolution des scores du CFQ-R avec les différentes concentrations de lévofloxacine (193)

Ce questionnaire a montré une amélioration des symptômes respiratoires avec le traitement par LIS. Ce changement était statistiquement significatif à J14 avec une dose de 240 mg de lévofloxacine administrée deux fois par jour. En revanche, il n'était plus significatif au 28^{ème} jour de traitement. Au 56^{ème} jour, les valeurs étaient revenues à leur valeur initiale (193).

La qualité de vie a été évaluée par le même questionnaire CFQ-R, au cours de l'étude par Stuart Elborn (172, 173). Celui-ci a montré des scores similaires au début et à la fin de l'étude entre les deux traitements. Au cours de l'étude, ce score était légèrement en faveur du traitement par lévofloxacine. Le nébuliseur eFlow[®] utilisé avec cette molécule permettait un traitement plus rapide qu'avec le nébuliseur Pari LC Sprint[®] utilisé avec la tobramycine, ce qui pourrait influencer le jugement des patients (195).

➡ La lévofloxacine semble donc être un traitement intéressant de l'infection chronique à *Pa* dans le cadre de la mucoviscidose, mais des études doivent être faites sur l'utilisation à long terme de cet antibiotique (193). Elle n'est pas inférieure à la tobramycine en termes d'efficacité et de sécurité et semble être une alternative intéressante de traitement des infections chroniques à *Pa* (195).

5. L'AMIKACINE

L'amikacine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides, comme la tobramycine (Figure 93). Elle agit par inhibition de la synthèse des protéines, en se liant à la sous-unité 30S du ribosome, bloquant l'initiation de la synthèse protéique. La perméabilité de la membrane cellulaire est altérée, puis progressivement détruite, entraînant la mort de la cellule. Cet antibiotique a une activité bactéricide (78).

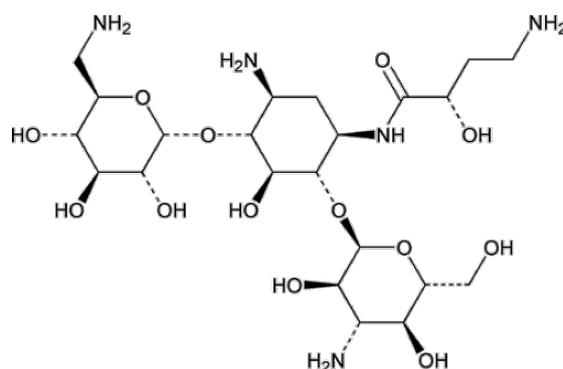


Figure 93 : Structure de l'amikacine (196)

L'amikacine a été formulée sous forme de liposome. Les liposomes sont des structures composées de bicouches lipidiques emprisonnant un compartiment aqueux (Figure 94). Ceci permet de retenir des composés hydrophiles (dans le cœur aqueux), tout comme lipophiles (dans la bicouche lipidique). Ainsi, les molécules actives sont protégées de la dégradation enzymatique, et leur toxicité est limitée.

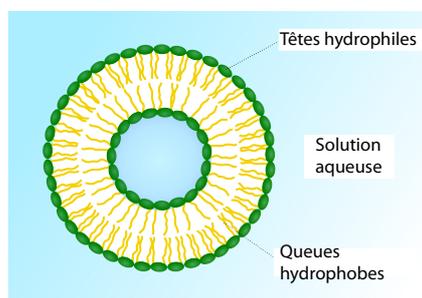


Figure 94 : Structure d'un liposome (197)

L'Arikace[®], encore en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en France, contient des hautes concentrations d'amikacine soluble dans l'eau. Celle-ci est enfermée dans un liposome composé de 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) et de cholestérol. Cette structure

est très ressemblante au surfactant présent dans les bronches. Le liposome est très petit et a une charge neutre (la charge positive de l'amikacine est recouverte par la charge négative des sécrétions bronchiques), ce qui lui permet de pénétrer facilement dans les expectorations et les biofilms bactériens. Une fois arrivé sur le site de l'infection, le liposome libère la molécule d'amikacine, qui va agir directement contre les bactéries, notamment *Pa* (198).

Ce médicament est efficace en une seule prise quotidienne mais la durée de nébulisation est plus longue (environ 13 minutes) (148).

5.1. Efficacité

Dans ce paragraphe, l'étude menée par Clancy *et al.* (2013) sera analysée. C'est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo. Elle a permis d'étudier la sécurité et l'efficacité de l'amikacine liposomale inhalée à différentes concentrations par rapport à un placebo. Le traitement a été administré pendant 28 jours à l'aide du nébuliseur eFlow®, et une période de 28 jours de suivi des patients a été mise en place par la suite. Un petit groupe de patients s'est vu administrer 6 cycles d'amikacine (composés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement), afin d'évaluer la sécurité et la tolérance au médicament à plus long terme (199).

Une deuxième étude randomisée, ouverte et multicentrique, menée en 2013, a évalué l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'Arikace®. Ce médicament a été testé en comparaison à la tobramycine en solution pour inhalation. Les patients ont été randomisés en 2 groupes, l'un recevant l'amikacine et l'autre la tobramycine. Le traitement a été suivi pendant 24 semaines, alternant 28 jours d'antibiotique et 28 jours sans traitement. Les résultats de cette étude sont encore attendus (200).

5.1.1. Évolution du Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

Dans l'étude de Clancy *et al.*, la fonction pulmonaire a été améliorée. Ceci a été démontré par une augmentation du VEMS significative avec des hautes doses d'amikacine (Figure 95) (199).

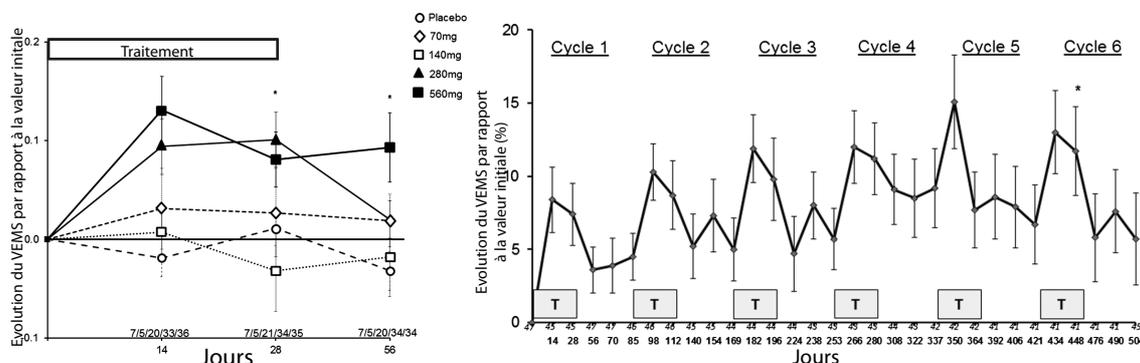


Figure 95 : Evolution du VEMS avec ou sans amikacine (199)

Ces effets ont persisté dans le temps : les valeurs du VEMS dans le groupe des patients traités par amikacine sont restées supérieures de façon significative à celles du groupe placebo pendant 28 jours après traitement, et pendant 56 jours chez les patients ayant suivi plusieurs cycles de traitement (Figure 95). (199) Ces résultats contrastent avec les études menées sur d'autres antibiotiques, qui avaient montré un retour aux valeurs normales rapidement après traitement.

La comparaison entre l'amikacine et la tobramycine n'a pas montré de différence significative dans le changement de la fonction pulmonaire. En effet, le VEMS a évolué de façon similaire dans les deux groupes de traitement. L'efficacité de l'amikacine n'était donc pas inférieure à celle de la tobramycine (200).

5.1.2. Évolution de la densité à *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations et de la concentration minimale inhibitrice (CMI)

L'amikacine a fait diminuer la densité de *Pa* dans les expectorations de façon significative dans l'étude de Clancy *et al.* (Figure 96) (199).

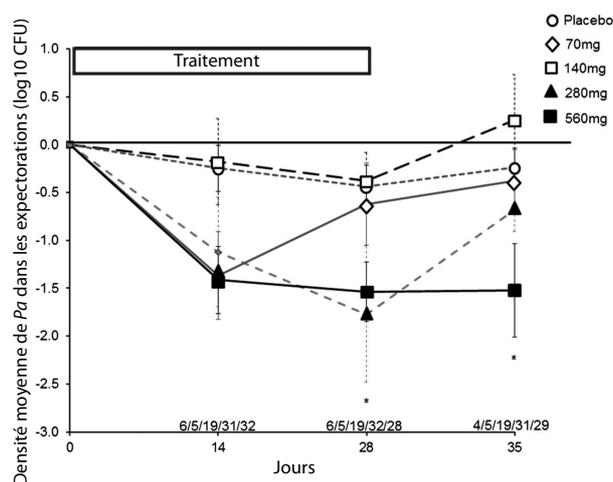


Figure 96 : Evolution de la densité de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations avec ou sans amikacine (199)

Cet effet a été remarqué à J14, J28 et à J35. De plus, il a perduré 7 jours après l'arrêt du traitement (199).

Le changement de densité de *Pa* dans les expectorations a été modifié de façon similaire au cours des traitements par TIS et par amikacine (200).

5.1.3. Utilisation d'antibiotiques anti-pyocyaniques additionnels et durée entre deux hospitalisations pour raisons respiratoires

Le nombre d'expectorations, le temps entre les expectorations et entre les antibiothérapies, ainsi que les hospitalisations dues aux événements respiratoires ont été similaires durant les traitements par TIS et par amikacine (200).

5.2. Sécurité et tolérance

Clancy a montré au cours de son étude que la survenue d'effets indésirables était identique dans les deux groupes, ne montrant pas une différence significative avec l'utilisation de l'amikacine par rapport au placebo. Les hautes doses d'amikacine ont cependant engendré une dysphonie plus fréquente chez les patients. La tolérance du médicament est donc bonne. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les paramètres vitaux, et les tests audiologiques n'ont pas mis en évidence de toxicité de l'amikacine. Ces effets ont été en faveur d'une bonne tolérance au traitement suite à des cycles répétés. L'amélioration prolongée de la fonction pulmonaire et des symptômes respiratoires ont montré un effet antimicrobien prolongé (199).

5.3. Commodité

Au cours de l'étude de Clancy, la qualité de vie rapportée par les patients a été évaluée grâce au questionnaire CFQ-R. (Annexe 2) (172, 173) Le score a été amélioré avec le traitement par amikacine (199).

L'évolution de la qualité de vie des patients ont donné des résultats semblables entre l'amikacine et la tobramycine. L'amikacine ne semble pas être inférieure à la tobramycine (200).

→ L'amikacine semble donc être une alternative de traitement prometteuse dans le cadre de la mucoscidose. Cependant, les études sont récentes et doivent être poursuivies.

6. LES AUTRES MOLECULES EN DEVELOPPEMENT

6.1. La vancomycine

La vancomycine sous forme inhalée n'est pas approuvée par les autorités, mais elle a reçu de la part de la FDA le statut de « Produit Qualifié pour les Maladies Infectieuses ». Cette appellation permet d'encourager le développement de nouveaux antibiotiques en accélérant les procédures réglementaires et en augmentant de 5 ans l'exclusivité du laboratoire sur le brevet de la molécule (202).

6.1.1. La vancomycine sous forme de poudre sèche pour inhalation

Aux Etats-Unis, une formulation de vancomycine en poudre pour inhalation est actuellement étudiée. La spécialité Aerovanc® contient de la vancomycine hydrochloride en poudre pour inhalation, contenue dans une gélule individuelle qui doit être insérée dans le DPI avant d'être inhalée par le patient (Figure 97) (203).



Figure 97 : Aerovanc® : inhalateur de poudre sèche de vancomycine (202)

Différentes doses d'antibiotiques sont testées, allant de 16 mg à 64 mg deux fois par jour. Les résultats définitifs n'ont pas encore été publiés (203).

6.1.2. La vancomycine sous forme de solution pour inhalation

Une autre étude concerne la vancomycine sous forme de solution pour inhalation. Elle est testée dans deux centres américains, à la dose de 250 mg diluée dans de l'eau stérile nébulisée deux fois par jour à l'aide du nébuliseur Pari LC Sprint®, en comparaison à un placebo. Les résultats définitifs sont encore attendus à ce jour (204).

Les analyses évaluent l'évolution de la quantité de SARM dans les expectorations, le changement produit dans la fonction pulmonaire et dans les symptômes respiratoires, la durée entre deux exacerbations et les antibiothérapies en découlant (203, 204).

Les effets sur un petit nombre de patients semblent prometteurs, et sont porteurs d'espoir, mais les études doivent être poursuivies afin de mieux évaluer l'effet de cette molécule (203).

En France, les aérosols de vancomycine ne sont pas recommandés. En effet, il existe un risque de développement de résistances des souches de SARM aux glycopeptides (82).

6.2. La ciprofloxacine

La ciprofloxacine est un autre antibiotique de la famille des fluoroquinolones testé dans la mucoviscidose. Stass *et al.* (2013) a évalué l'administration de la molécule sous forme de Pulmosphere® (particules poreuses très légères) dans un DPI (205). Ce protocole a été bien toléré par les patients. La concentration de la ciprofloxacine retrouvée dans les crachats correspondait à 100 fois la CMI. La concentration active délivrée au niveau des poumons est donc élevée, et l'exposition systémique est minimale par rapport à la voie orale ou intraveineuse. Ainsi, les risques d'intolérance systémique sont limités (205).

Une forme liposomale de la ciprofloxacine pouvant être nébulisée a été développée. Cette formulation de ciprofloxacine a montré une diminution de la concentration de *Pa* dans les expectorations, ainsi qu'une amélioration du VEMS d'environ 7% par rapport à la valeur initiale (206). Ces valeurs restent assez faibles et d'autres études devront être menées pour confirmer l'efficacité de la ciprofloxacine dans la mucoviscidose.

Les fluoroquinolones ont un effet concentration-dépendant. La stagnation de molécules dans les voies respiratoires à une concentration inférieure à la CMI peut favoriser le développement de bactéries résistantes. La technologie des liposomes serait idéale pour des antibiotiques ayant un effet temps-dépendant comme les bêta-lactames, mais les bénéfices et les risques de cette innovation devront être mieux étudiés (206).

6.3. La gentamicine

Crowther Labiris *et al.* (1999) ont testé, chez des patients atteints de mucoviscidose, l'utilisation de gentamicine sous forme de poudre pour inhalation, afin de déterminer si cette formulation est microbiologiquement active (Figure 98). Celle-ci a été comparée à la gentamicine sous forme de solution pour inhalation (207).

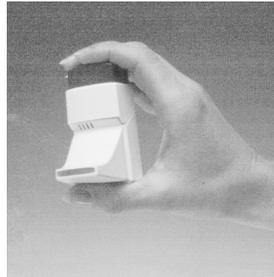


Figure 98 : Clickhaler® : inhalateur de poudre sèche utilisé pour administrer la gentamicine (207)

La gentamicine sous forme de solution ou de poudre pour inhalation a diminué significativement la densité à *Pa*. La concentration dans le sang était minimale, très inférieure à la dose toxique. La gentamicine administrée par DPI présentait donc une efficacité probable, mais la concentration dans les voies respiratoires était 7 fois plus faible que la solution pour inhalation, laissant craindre le développement de résistance (207).

Une formulation liposomale de la gentamicine s'est avérée plus efficace que l'antibiotique seul dans l'éradication des souches de *Pa* résistantes aux antibiotiques. Ceci s'explique par la meilleure pénétration des liposomes dans les biofilms, comme vu précédemment (208).

Les effets d'une prophylaxie par gentamicine inhalée ont également été évalués, évoquant un retardement de l'acquisition de *Pa* chez les patients ayant reçu l'antibioprophylaxie. Cependant, cette étude a été réalisée sur un très faible nombre de patients, et des recherches doivent encore être faites sur ce sujet (209).

L'exposition à de faibles doses de gentamycine pourrait annuler l'effet de certaines mutations. In vitro, l'utilisation de cet antibiotique a montré une restauration complète de la protéine CFTR1, permettant au canal chlore de fonctionner normalement. In vivo, une amélioration du transport du chlore a été observée, mais cet effet doit être étayé avec d'autres études.

→ Les aminosides sous forme inhalée semblent donc avoir une activité thérapeutique intéressante dans certaines formes particulières de la maladie (210).

6.4. La fosfomycine associée à la tobramycine

La fosfomycine est un antibiotique ayant une activité à la fois contre les bactéries Gram positif et Gram négatif. Le développement des SARM chez les patients MV amène les cliniciens à développer de nouvelles stratégies antibiotiques. Trapnell *et al.* ont montré que la fosfomycine couplée à la tobramycine permettait de maintenir l'amélioration du VEMS obtenue après 28 jours de traitement par AZLI (211). Cette bithérapie antibiotique a été bien tolérée chez les patients. C'est un traitement qui semble prometteur pour les patients MV infectés chroniquement à *Pa*, mais des investigations doivent encore être menées pour confirmer ces hypothèses.

6.5. D'autres pistes...

D'autres antibiotiques, tels que la ceftazidime, le meropenem ou l'imipenem ont été évoqués dans le traitement par voie inhalée des infections de la mucoviscidose. Cependant, ces antibiotiques ont pour l'instant été testés lors d'études non randomisées, et non contrôlées. Le dosage des médicaments reste donc indéfini, et les dispositifs optimaux pour leur administration restent incertains (212, 213).

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Laurène GUIGON

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquemment retrouvée dans la population caucasienne. Elle se transmet selon un mode autosomique récessif, et touche environ 6000 personnes en France et 70 000 dans le monde. Cette maladie est liée à une mutation du gène *cftr* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), codant pour la protéine CFTR. Celle-ci est exprimée à de multiples endroits du corps humain. Elle forme un canal perméable aux ions chlorures, permettant de réguler le volume et la viscosité des sécrétions. La mutation du gène *cftr* entraîne un dysfonctionnement de cette protéine, conduisant à une altération de l'activité de nombreux organes, tels que les poumons, le pancréas, l'intestin grêle, le foie, la peau et les organes digestifs. Les manifestations broncho-pulmonaires sont souvent au centre de la vie des patients. L'atteinte respiratoire est la plus grave, la respiration se détériorant suite aux diverses infections. Tous les types d'agents infectieux peuvent être mis en évidence dans les poumons des personnes atteintes : des virus (le virus respiratoire syncytial ainsi que les virus *influenzae* et *parainfluenzae*), des champignons (*Aspergillus fumigatus* par exemple) et des bactéries. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, cette dernière étant la plus délétère pour l'organisme.

Le traitement des infections bactériennes en général, et à *P. aeruginosa* en particulier repose sur l'antibiothérapie orale, parentérale mais également sous forme inhalée. L'utilisation d'appareils aérosols permet d'administrer d'importantes concentrations d'antibiotiques directement dans les voies respiratoires, où se trouve le foyer infectieux. L'efficacité du traitement s'en trouve donc augmentée, et ses effets systémiques diminués. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules, et peuvent devenir insensibles à d'autres, suite aux différents traitements. Ce mécanisme oblige ainsi les cliniciens à mettre en place de nouveaux protocoles de traitement en permanence. Les traitements aérosols étant longs et fastidieux pour les patients, de nouveaux dispositifs sont créés pour améliorer la qualité de vie des patients. Les nouveaux aérosols doseurs, les inhalateurs de poudre sèche, et les nébuliseurs à tamis sont des appareils développés

pour aider les patients dans l'administration de leurs traitements au quotidien, en facilitant les prises. Ainsi, les malades deviennent plus adhérents en raison d'un traitement et d'un mode d'administration aménagés. Cette observance accrue permet d'améliorer les résultats cliniques, la qualité de vie et l'espérance de vie des malades.

Le Président de la thèse,
Nom : **Pr LAURENT**

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

BIBLIOGRAPHIE

1. Futura-Sciences. Dossier > Historique de la maladie. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-mucoviscidose-295/page/2/>, consulté le 16 mars 2016.
2. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer. *Wien Med Wochenschr.* 1936;86:753–6.
3. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 1938;56:344–99.
4. Farber S. Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. 1943;229:653–82.
5. Vaincre la mucoviscidose. www.vaincrelamuco.org, consulté le 28 mars 2016.
6. Association Grégory Lemarchal. <http://www.association-gregorylemarchal.org>, consulté le 28 mars 2016.
7. Plan national des maladies rares. http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf, consulté le 21 septembre 2015.
8. Bellis G, Lemonnier L, Sponga M. Vaincre la muco - Registre Français de la mucoviscidose. <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf>, consulté le 21 septembre 2015.
9. Lenoir G, Vrielinck S, Clairicia M. Infection bactérienne et mucoviscidose. *Rev Francoph Lab.* 397:2007.
10. Dubus J-C, S. Ravilly. Aérosolthérapie dans la mucoviscidose. <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/article/187401/resultatrecherche/1>, consulté le 8 janvier 2016.
11. Levaillant J, Talmant C. Dépistage anténatal de la mucoviscidose. http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=810, consulté le 21 septembre 2015.
12. Racial/Ethnic Differences. <http://www.lungusa.org>, consulté le 21 septembre 2015.
13. Cystic Fibrosis Foundation - About Cystic Fibrosis. <https://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/>, consulté le 21 septembre 2015.
14. Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Séror V. Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Editions Inserm. Paris; 2003. 571 p.
15. Farrell P. Case report : The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7:450–3.
16. Demko C, Byard P, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis : *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1041–9.
17. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. *Physiol Rev.* 1999 Jan 1;79(1):S23–45.

18. Hatton A, Mogenet A, Nguyen AT. Mucoviscidose : vers une stratégie thérapeutique personnalisée.
<http://www.abcf2.com/mucoviscidose/LA+RECHERCHE/Mucoviscidose+%3A+vers+une+stratégie+thérapeutique+personnalisée/>, consulté le 21 septembre 2015.
19. Mucoviscidose et gène CFTR. <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr2.html>, consulté le 21 septembre 2015.
20. Costes B, Girodon-Boulandet E, Pagesty P. La génétique. In: La mucoviscidose 2ème édition. Montpellier: Espaces 34; 2001. p. 15–32. (Espace Science).
21. Camara B. Actualités sur les nouvelles thérapeutiques ciblées de la mucoviscidose. *Rev Mal Respir Actual*. 2015 Dec;7(5):567–72.
22. J. M, Y. C. Pancreatitis in Cystic Fibrosis and CFTR-Related Disorder. In: Rodrigo L, editor. Acute Pancreatitis. <http://www.intechopen.com/books/acute-pancreatitis/pancreatitis-in-cystic-fibrosis-and-cftr-related-disorder>, consulté le 26 mars 2016.
23. Les maladies des voies respiratoires - La mucoviscidose - Les aspects génétiques. <http://les-maladies-respiratoires.webnode.fr/des-maladies-respiratoires-courantes/la-mucoviscidose/les-aspects-genetiques/>, consulté le 21 février 2015.
24. Lebecque P, Leblanc C. Médipédia - Mucoviscidose : atteinte de différents organes. <http://fr.medipedia.be/mucoviscidose/comprendre/mucoviscidose-atteinte-de-differents-organes>, consulté le 21 septembre 2015.
25. Armstrong D, Grimwood K, Carlin J. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(4):1197–204.
26. Dakin C, Numa A, Wang H. Inflammation, Infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):904–10.
27. Donaldson S. Physiopathologie de la Mucoviscidose. *Ann Nestlé*. 2006;64(3):101–9.
28. Tarran R, Grubb B, Gatzky J. The relative roles of passive surface forces and active ion transport in the modulation of airway surface liquid volume and composition. *J Gen Physiol*. 2001;118(2):223–36.
29. Tarran R, Grubb B, Parsons D. The CF salt controversy : in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol Cell*. 2001;8(1):149–58.
30. Raviv U, Giasson S, Kampf N. Lubrication by charged polymers. *Nature*. 2003;425:163–5.
31. Stutts M, Rossier B, Boucher R. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator inverts protein kinase A-mediated regulation of epithelial sodium channel single channel kinetics. *J Biol Chem*. 1997;272(22):14037–40.
32. Stutts M, Canessa C, Olsen JC. CFTR as a CAMP-dependant regulator of sodium channels. *Science*. 1995;269(5225):847–50.

33. Matsui H, Verghese M, Kesimer M. Reduced three-dimensional motility in dehydrated airway mucus prevents neutrophil capture and killing bacteria on airway epithelial surfaces. *J Immunol.* 2005;175(2):1090–9.
34. Gallien A, Perron F. Banque de schémas - SVT - Mucoviscidose : épithélium pulmonaire, mucus... 2009. http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=1980, consulté le 21 septembre 2015.
35. Rhim A, Stoykova L, Glick M, Scanlin T. Terminal glycosylation in cystic fibrosis (CF) : a review emphasizing the airway epithelial cell. *Glycoconj J.* 2001;18(9):649–59.
36. Scanlin T, Glick M. Terminal glycosylation in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1455(2-3):241–53.
37. Bryan R, Kube D, Perez A. Overproduction of the CFTR R domain leads to increased levels of asialoGM1 and increased *Pseudomonas aeruginosa* binding by epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19(2):269–77.
38. Reix P, Bellon G. Les manifestations respiratoires dans la mucoviscidose et leur prise en charge. In: *La mucoviscidose 2ème édition*. Montpellier: Espaces 34; 2001. p. 165–216. (Espace Science).
39. Reix P, Bellon G, Döring G. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire. In: *La mucoviscidose 2ème édition*. Montpellier: Espaces 34; 2001. p. 165–216. (Espace Science).
40. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* 2003;10(Suppl 2):S342–6.
41. Bingen E. Données bactériologiques. In: *La mucoviscidose 2ème édition*. Montpellier: Espaces 34; 2001. p. 49–72.
42. Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf, consulté le 21 septembre 2015.
43. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et Infectiologie. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé; 2002.
44. Chinet T. Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose. 1999 *Juin*;16(3):339–45.
45. Thumerelle C. L'infection respiratoire dans la mucoviscidose : le poids de l'infection dans l'évolution de la mucoviscidose, les prélèvements pour l'étude microbiologique des sécrétions bronchiques et les critères cliniques de l'infection. *Rev Mal Respir.* 2003;20(2-C2):37–48.
46. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2005;29(12):1279–85.

47. Munck A. Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2005;8(3):197–203.
48. Munck A. Manifestations digestives au cours de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2003;10(Suppl 2):S333–7.
49. Sogni P, Hubert D, Chrysostalis A. Atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2005;29:1207–10.
50. Lacaille F. Manifestations hépatiques de la mucoviscidose. *Hépatogastro*. 2003;10(1):55–9.
51. Vaincre la Mucoviscidose - Extraits pancréatiques. <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/extraits-pancreatiques>, consulté le 29 décembre 2015.
52. Robert J. Diabète de la mucoviscidose. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2005;8(3):217–24.
53. Vantghem M, Moussaïd-Guennoun R, Perimenis P, Marcelli-Tourvieille S, Perez T. Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte. *Ann Endocrinol*. 2005;66(4):347–54.
54. Hubert D, Mosnier-Pudar H, Cormier C, Feigelson J. Atteintes autres que respiratoires et digestives au cours de la mucoviscidose. In: *La mucoviscidose 2ème édition*. Montpellier: Espaces 34; 2001. p. 145–62.
55. Holsclaw D, Perlmutter A, Jockin H. Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. *J Urol*. 1971;106(4):568–74.
56. Bonnel C. *Pseudomonas aeruginosa* dans le cadre de la mucoviscidose. [Lyon]; 2014.
57. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Les manifestations rhumatologiques de la mucoviscidose. *Rev Rhum*. 2003 Oct;70(9):703–12.
58. Rush PJ, Shore A, Coblenz C, Wilmot D, Corey M, Levison H. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1986 Feb;15(3):213–25.
59. Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielinck S. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. In: *Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose*. 2014. p. 654–62.
60. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant - Le dépistage néonatal. <http://www.afdphe.org/depistage/introduction>, consulté le 23 décembre 2015.
61. Trypsine Immunoréactive. <http://www.labtestsonline.fr/tests/Trypsinogen.html?mode=print>, consulté le 28 août 2014.
62. Munck A. Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant - La Mucoviscidose. <http://www.afdphe.org/la-mucoviscidose>, consulté le 21 septembre 2015.
63. Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP. Mucoviscidose : organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. *Arch Pédiatrie*. 2005 Jun;12(6):646–9.

64. Vaincre la mucoviscidose - Symptômes, dépistage et diagnostic.
<http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/symptomes-depistage-et-diagnostic>, consulté le 21 septembre 2015.
65. Munck A, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : stratégie et résultats nationaux. Arch Pédiatrie. 2008;15:S1–6.
66. Ouverture des premiers Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. Presse Médicale. 2002;31(14):670.
67. Vaincre la Mucoviscidose - Les CRCM et carte des centres de soins.
<http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/ou-et-comment/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins>, consulté le 26 décembre 2015.
68. Centre de Référence de la mucoviscidose. <http://www.centre-reference-muco-lyon.fr/>, consulté le 26 décembre 2015.
69. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé; 2002.
70. Foie et mucoviscidose. 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/97852>, consulté le 29 décembre 2015.
71. Biomnis - Elastase fécale.
http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ELASTASE_FECALE_E1.pdf, consulté le 21 septembre 2015.
72. Vaincre la mucoviscidose - Les vitamines. <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/les-soins/traitements-et-hygiene/vitamines>, consulté le 21 septembre 2015.
73. Munck A, Navarro J. Prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose à l'âge pédiatrique.
<http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/article/6558/resultatrecherche/1>, consulté le 29 décembre 2015.
74. Turck D. La mucoviscidose. Post'U. 2013;21–8.
75. Soutien psychologique et mucoviscidose - Repères pratiques. Vaincre la muco; 2015.
76. Marguet C, Couderc L. Prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique). Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 2005 May 31;8(3):166–72.
77. Bailly-Bothua. Savoir prescrire un traitement par nébulisation. http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/02/bailly_RP167.pdf, consulté le 23 septembre 2015.
78. Vidal. <https://www.vidal.fr>, consulté le 25 novembre 2015.
79. Derelle J. Inflammation des voies respiratoires dans la mucoviscidose. Rev Prat. 2003;53(2):141–4.

80. Dubus J. Délivrance des traitements inhalés en pédiatrie. Arch Pédiatrie. 2003 Dec;10(12):1083–8.
81. Bourgeois ML, Vrielynck S. Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 2005 May 31;8(3):175–81.
82. Valour F, Chebib N, Gillet Y, Reix P, Laurent F, Chidiac C, et al. Infections bronchopulmonaires à *Staphylococcus aureus*. Rev Pneumol Clin. 2013 Dec;69(6):368–82.
83. Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011 Sep 1;10(5):298–306.
84. Burgel P-R. Traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants dans la mucoviscidose : comment progresser ? Rev Mal Respir. 2010 May;27(5):411–3.
85. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J-D. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. EMC - Mal Infect. 2013 Feb;10(1):1–18.
86. Diffusion Technique Française. Recommandations sur les pratiques de l'Aérosolthérapie en pneumologie. Diffusion Technique Française; 2012 p. 6–71.
87. Don d'organes.fr. 2015. www.dondorganes.fr, consulté le 1 juin 2015.
88. Ferré A, Dres M, Roche N, Antignac M, Vecellio L, Dubus J. Les dispositifs d'inhalation : propriétés, modélisation, réglementation et utilisation en pratique courante. Aérosolstorming du GAT, Paris 2011. Rev Mal Respir. 2012;29:191–204.
89. Bonnaud G. Pneumocourlancy - Les maladies respiratoires - L'aérosolthérapie. http://pneumocourlancy.fr/page_aerosoltherapie.html, consulté le 13 octobre 2015.
90. Callanquin J. Aérosolthérapie par nébulisation. Monit Pharm - Form. 2009;2805(80):1–16.
91. Williamson I, Matusiewicz S, Brown P. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. Eur Respir J. 1995;8:590–2.
92. Boe L, Dennis J, O'Driscoll B. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. Eur Respir J. 2001;18:228–42.
93. Labiris N, Dolovich M. Pulmonary drug delivery. Part I : physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. Br J Clin Pharmacol. 2003;5:588–99.
94. European Pharmaceuticals Manufacturer - RPC Debuts PDMI Single Dose Counter at interpack. 2014. <http://www.epmmagazine.com/technology/pdmi-single-dose-counter-interpack/>, consulté le 14 octobre 2015.
95. Mundy, L, Mageswari Sellvaraj U. Coping with asthma - What is a pMDI ? <http://asthmanagement.weebly.com/pmdi.html>, consulté le 14 octobre 2015.
96. Atma - COPD - Devices. <http://www.nascholing.net/xcms/text/id/12083>, consulté le 14 octobre 2015.

97. Newman S, Weisz A, Talaei N. Improvement of drug delivery with delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax*. 1991;46:712–6.
98. Fergusson R, Lenney J, McHardy G. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction. *Eur Respir J*. 4(172-174).
99. Gachelin E, Vecellio L, Dubus J. Evaluation critique des chambres d'inhalation commercialisées en France. *Rev Mal Respir*. 2015;32:672–81.
100. Pharmacie galénique : les différentes voies d'administration. 2006. <http://slideplayer.fr/slide/3698285/#>, consulté le 26 mars 2016.
101. Roller C, Zhang G, Troedson R. Spacer inhalation technique and deposition of extrafine aerosol in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2007;29:299–306.
102. Devadason S, Huang T, Walker S. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an Autohaler device in children. *Eur Respir J*. 2003;21:1007–11.
103. Lavorini F, Fontana G. Targeting drugs to the airways : the role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6:91–102.
104. Barry P, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:76–8.
105. Pierart F, Wildhaber J, Wrancken I. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J*. 1999;13:673–8.
106. Janssens H, Heijnen E, Jong de VM, Hop W, Holland W. Aerosol delivery from spacers in wheezy infants aged 0 to 2 years in daily life. *Eur Respir J*. 2000;16:850–6.
107. Dalby R, Tiano S, Hickey A. Chap 14. Medical Devices for the Delivery of Therapeutic Aerosols to the Lungs. In: *Inhalation Aerosols : Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Hickey AJ; 1996. p. 441–73.
108. Schulte M, Osseiran K, Betz R. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21:321–8.
109. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R. Direct Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:991–6.
110. Lavorini F, Magnan A, Dubus J. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008;102:593–604.
111. Chrystyn H, Price D. What you need to know about inhalers and how to use them. *Prescriber*. 2009;20:47–52.
112. Newman S, Busse W. Evolution of dry powder inhaler design, formulation, and performance. *Respir Med*. 2002;96(5):293–304.

113. Meakin B, Caaney J. Simulated “in use” and “mis-use” aspects of the delivery of terbutaline sulphate from the Bricanyl Turbohaler™ dry powder inhaler. *Int J Pharm.* 1995;119:103–8.
114. Boulet L-P. L’asthme: notions de base - éducation - intervention. Presses Université Laval; 1997. 416 p.
115. Bentur L, Mansour Y, Hamzani Y. Measurement of inspiratory flow in children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38:304–7.
116. Clark A, Hollingworth A. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers : implications for in vitro testing. *J Aerosol Med.* 1993;6:99–110.
117. Chrystyn H. Effects of device design on patient compliance : comparing the same drug in different devices. In: *Respiratory Drug Delivery Europe 2009.* Davis Healthcare International Publishing. River Grove; 2009. p. 105–16.
118. Fenton C, Keating G, Plosker G. Novolizer : a multidose dry powder inhaler. *Drugs.* 2003;63:2437–45.
119. Geller DE, Weers J. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011 Aug;24(4):175–82.
120. Colobreathe® Actavis. <http://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7831>, consulté le 26 mars 2016.
121. Reychler G, Dessanges J, Vecellio L. Aérosols : présent et futur. *Rev Mal Respir.* 2007;24(8):1013–23.
122. L’effet Venturi. https://fr.wikipedia.org/wiki/Effet_Venturi, consulté le 25 novembre 2015.
123. AirLife Misty-Neb Medication Nebulizer. http://www.hospital.arseus-medical.be/airlife-misty-neb-medication-nebulizer-pediatric-aerosol-mask-utc-style-2-1m.html?__store=ams_be_hospital_icu_fr, consulté le 21 octobre 2015.
124. Live Action Safety - HUDSON UPDRAFT II NEBULIZER. <http://www.liveactionsafety.com/hudson-updraft-ii-nebulizer/>, consulté le 21 octobre 2015.
125. Devillbiss Healthcare - Pulmo-Aide® Compressor nebulizer system. 2016. <https://www.devilbisshealthcare.com/products/aerosol-therapy/compressor-nebulizer-systems/pulmo-aide>, consulté le 21 mars 2016.
126. Vecellio L, Abdelrahim M, Montharu J, Galle J, Diot P, Dubus J. Disposable versus reusable jet nebulizers for cystic fibrosis treatment with tobramycin. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):86–92.
127. Smith E, Denyer J, Kendrick A. Comparison of 23 nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J.* 1995;8:1214–21.
128. Kendrick A, Smith E, Wilson R. Selecting and using nebulizer equipment. *Thorax.* 1997;52:S92–101.

129. L'aérosolthérapie par nébulisation. Cent Natl Hosp Inf Sur Médicam. XX(5-6).
130. Fysiomed - LC Plus nébuliseur. <http://www.fysiomed.com/fr/produits/27573-lc-plus-nébuliseur>, consulté le 11 octobre 2015.
131. Respironics VentStream Reusable High Efficiency Nebulizer. <http://www.cpapsupplyusa.com/VentStream-Reusable-High-Efficiency-Nebulizer.aspx>, consulté le 21 octobre 2015.
132. Direct Home Medical - SideStream® Reusable Nebulizer. <http://www.directhomemedical.com/HS860-1-sidestream-reusable-nebulizer.html#.VvdaR8fRYnl>, consulté le 21 mars 2016.
133. Health care 4 all - Respironics® Porta-Neb® nebulizer. http://www.healthcare4all.co.uk/porta-neb_nebulizer, consulté le 26 mars 2016.
134. PARI France - Pari LC Sprint - Notice d'utilisation. http://www.pari-pulmomed.fr/fileadmin/user_upload/Documents/PARI_Germany/Instruction-for-use/Nebuliser/023D1001-PARI-LC-SPRINT-WE-K1-04-12.pdf, consulté le 24 mars 2016.
135. Kit pour générateur d'aérosol pneumatique classique. <http://www.pharmareflex.com/index.php?moid=52&function=webDisplay&oid=DM:3>, consulté le 21 octobre 2015.
136. Diffusion Technique Française - Les nébuliseurs pneumatiques. <http://www.dtf.fr/fr/broncho-pulmonaire/53-classique-box-plus.html>, consulté le 3 mai 2016.
137. Brand P, Beckmann H, Maas Enriquez M. Peripheral deposition of a 1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur Respir J.* 22:263–7.
138. AKITAJET système d'inhalation. <http://henrotech.be/fr/produit/akitajet-système-dinhalation>, consulté le 21 octobre 2015.
139. Munster A, Benstrup E, Jensen J. Jet and ultrasonic nebulization of chain urokinase plasminogen activator. *J Aerosol Med.* 13:325–33.
140. Amazon Premium - Nebuliseur Multisonic Infra Control avec Accumulateur. <http://www.amazon.fr/Nebuliseur-Multisonic-Infra-Control-Accumulateur/dp/B00AWA1NYA>, consulté le 21 octobre 2015.
141. System - LS290 Générateur d'aérosol ultrasonique. <http://www.system.com/p-55-fr-ls290.html>, consulté le 21 octobre 2015.
142. Vecellio L. The mesh nebuliser : a recent technical innovation for aerosol delivery. *Breathe.* 2006;2(3):253–60.
143. Chantrel G, Cinquin S, Carteau H. Chapitre 5 : Fonctionnement des appareils de nébulisation. In: *L'aérosolthérapie par nébulisation*. Margaux Orange. Paris; 2006. p. 43–57.

144. Vivadia - Matériel médical - Nébuliseur de Poche MICRO AIR® Omron. <http://www.materiel-medical-3000.com/nebuliseur-poche-micro-omron-p-56.html>, consulté le 21 octobre 2015.
145. News medical - I-neb AAD System from Philips. <http://www.news-medical.net/I-neb-AAD-System-from-Philips>, consulté le 21 octobre 2015.
146. PARI France - Système de nébuliseur eFlow®rapid. http://www.pari-pulmomed.fr/produits/voies_respiratoires_inferieures/produit/detail/info/product_20091.html, consulté le 21 octobre 2015.
147. Zeitler K, Salvat B, Stevens V, Brown J. Aztreonam lysine for inhalation: new formulation of an old antibiotic. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2012 Jan 15;69(2):107–15.
148. Peron N, Le Guen P, Andrieu V, Bardot S, Ravilly S, Oudry M, et al. Aérosolthérapie : les génériques par voie inhalée, les antidotes en aérosol, le futur des anti-infectieux et les indications de la pentamidine en aérosol. *Aérosolstorming du GAT, Paris 2012. Rev Mal Respir*. 2013 Dec;30(10):832–42.
149. Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A, et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:209–17.
150. PARI France - PARI Sinus. http://www.pari-pulmomed.fr/produits/voies_respiratoires_superieures/produit/detail/info/pari_sinus-2.html, consulté le 4 février 2016.
151. Smaldone G, Sangwan S, Shah A. Face mask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med*. 2007;20(Suppl 1):S66–77.
152. Erzinger S, Schuepp K, Brooks-Wildhaber J. Face masks and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med*. 2007;20(Suppl 1):S78–84.
153. Freepik - Nébuliseur masque. http://fr.freepik.com/photos-libre/nebuliseur-masque_19017.htm, consulté le 21 octobre 2015.
154. Securimed - Nébuliseur avec masque. <http://www.securimed.fr/nebuliseur-masque-nebuliseur.html>, consulté le 21 octobre 2015.
155. Pulmomed - Nébuliseur LC SPRINT SP: Masque Adulte. <http://www.boutique-pulmomed.com/prod/nebuliseur-lc-sprint-sp-masque-adulte-44.html>, consulté le 21 octobre 2015.
156. Smaldone G, Berg E, Nikander K. Variation in pediatric aerosol delivery : importance of facemask. *J Aerosol Med*. 2005;18:354–63.
157. Camara B. Actualités dans la prise en charge de l'infection respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa* et les thérapeutiques inhalées. *Rev Mal Respir Actual*. 2015 Dec;7(5):573–7.

158. Geller DE, Flume PA, Griffith DC, Morgan E, White D, Loutit JS, et al. Pharmacokinetics and safety of MP-376 (levofloxacin inhalation solution) in cystic fibrosis subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2636–40.
159. TOBI® Podhaler® Le Guide Pratique. Novartis; 2015.
160. HAS - TOBI® Tobramycine. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/tobi_srh.pdf, consulté le 29 janvier 2016.
161. Archived Drug Label - Tobramycin injection. <http://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=145682>, consulté le 29 janvier 2016.
162. Konstan MW, Geller DE, Minić P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011 Mar;46(3):230–8.
163. Galeva I, Konstan MW, Higgins M, Angyalosi G, Brockhaus F, Piggott S, et al. Tobramycin inhalation powder manufactured by improved process in cystic fibrosis: the randomized EDIT trial. *Curr Med Res Opin*. 2013 Aug;29(8):947–56.
164. L'Essentiel TOBI® Podhaler®. Novartis; 2015.
165. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):23–30.
166. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011 Jan;10(1):54–61.
167. 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.
168. Mazurek H, Chiron R, Kucerova T, Geidel C, Bolbas K, Chuchalin A, et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300 mg/4 ml in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Nov;49(11):1076–89.
169. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 15;167(6):841–9.
170. Nikolaizik WH, Vietzke D, Ratjen F. A pilot study to compare tobramycin 80 mg injectable preparation with 300 mg solution for inhalation in cystic fibrosis patients. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. 2008 Aug;15(5):259–62.

171. Lenney W, Edenborough F, Kho P, Kovarik JM. Lung deposition of inhaled tobramycin with eFlow rapid/LC Plus jet nebuliser in healthy and cystic fibrosis subjects. *J Cyst Fibros*. 2011 Jan;10(1):9–14.
172. Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs J-M. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2003 Feb;12(1):63–76.
173. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2347–54.
174. LeLorier J, Perreault S, Birnbaum H, Greenberg P, Sheehy O. Savings in direct medical costs from the use of tobramycin solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Clin Ther*. 2000 Jan;22(1):140–51.
175. Colistin sulfate. <http://www.enzolifesciences.com/ALX-380-272/colistin-.sulfate/>, consulté le 27 mars 2016.
176. La cellule bactérienne. http://www.ecosociosystemes.fr/cellule_bacterienne.html, consulté le 27 mars 2016.
177. Schuster A, Haliburn C, Döring G, Goldman MH, Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):344–50.
178. 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.
179. Hodson ME, Gallagher CG. New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2002 Dec;1(Suppl 2):199–202.
180. Le Moniteur des Pharmacies. 2016. <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/160217-tadim-antibiotique-a-inhaler-dans-la-mucoviscidose.html>, consulté le 17 avril 2016.
181. Cystic Fibrosis News Today - Aztreonam for Inhalation Solution. <http://cysticfibrosisnewstoday.com/aztreonam-inhalation-solution/>, consulté le 27 mars 2016.
182. Mémobio - Antibiotiques : mécanismes d'action et de résistance. http://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atbp.html, consulté le 27 mars 2016.
183. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009 May;135(5):1223–32.

184. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 1;178(9):921–8.
185. Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayon M, Fischer R, Chiron R, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros*. 2013 Mar;12(2):130–40.
186. Tiddens H a. WM, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, H G M A, Bresnik M, et al. Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2015 Jan;14(1):111–9.
187. Oermann C, McCoy K, Retsch-Bogart G, Gibson R, Quittner A, Montgomery AB. Effect of multiple aztreonam lysine for inhalation (AZLI) cycles on disease-related endpoints and safety in patients with cystic fibrosis (CF) and *Pseudomonas aeruginosa* (PA): Interim analysis of 12 month data. *J Cyst Fibros*. 2008 Jun 1;7:S25.
188. CAYSTON® - Un bénéfice ressenti et mesuré. Gilead; 2015.
189. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Nov;45(11):1121–34.
190. Schechter MS, Trueman D, Farquharson R, Higuchi K, Daines CL. Inhaled aztreonam lysine versus inhaled tobramycin in cystic fibrosis. An economic evaluation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jul;12(7):1030–8.
191. Stabilis - Lévoﬂoxacine. <http://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=389>, consulté le 27 mars 2016.
192. Résumé des caractéristiques du produit - Quinsair®. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150326130815/anx_130815_fr.pdf, consulté le 27 mars 2016.
193. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1510–6.
194. ANSM - Liste des médicaments sous surveillance renforcée. [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Liste-des-medicaments-sous-surveillance-renforcee/(offset)/1), consulté le 21 mars 2016.
195. Stuart Elborn J, Geller DE, Conrad D, Aaron SD, Smyth AR, Fischer R, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2015 Jul;14(4):507–14.

196. US Pharmacopeia - Amikacin.
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m2610.html, consulté le 4 janvier 2016.
197. Antibiotic resistance : are we heading back to pre-penicillin era ?
<https://sqonline.ucsd.edu/2015/06/antibiotic-resistance-are-we-heading-back-to-pre-penicillin-era/>,
consulté le 28 mars 2016.
198. Waters V, Smyth A. Cystic fibrosis microbiology: Advances in antimicrobial therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2015 Sep;14(5):551–60.
199. 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 Sep;68(9):818–25.
200. Insméd Arikace® TR02-108. <https://www.ecfs.eu/ctn/arikace>, consulté le 28 mars 2016.
201. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002 Jan;121(1):55–63.
202. About AeroVanc. <http://aerovanc.com/about-aerovanc/>, consulté le 28 mars 2016.
203. Savara Pharmaceuticals' AeroVanc Meets Primary Endpoint of MRSA Reduction in Phase 2 Trial in People with Cystic Fibrosis. <http://savarapharma.com/savara-pharmaceuticals-aerovanc-meets-primary-endpoint-of-mrsa-reduction-in-phase-2-trial-in-people-with-cystic-fibrosis/>,
consulté le 28 mars 2016.
204. Jennings MT, Boyle MP, Weaver D, Callahan KA, Dasenbrook EC. Eradication strategy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in individuals with cystic fibrosis--the PMEP trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:223.
205. Stass H, Weimann B, Nagelschmitz J, Rolinck-Werninghaus C, Staab D. Tolerability and pharmacokinetic properties of ciprofloxacin dry powder for inhalation in patients with cystic fibrosis: a phase I, randomized, dose-escalation study. *Clin Ther.* 2013 Oct;35(10):1571–81.
206. Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009 May;54(5):658–70.
207. Crowther Labiris NR, Holbrook AM, Chrystyn H, Macleod SM, Newhouse MT. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1711–6.
208. Halwani M, Yebio B, Suntres ZE, Alipour M, Azghani AO, Omri A. Co-encapsulation of gallium with gentamicin in liposomes enhances antimicrobial activity of gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec;62(6):1291–7.
209. Heinzl B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach MS. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2002 Jan;33(1):32–7.

210. Sermet-Gaudelus I, Silly-Gaillez C, Clairicia M, Delaunay J-P, Kouaiz C, Lenoir G. Aérosols d'antibiotiques et mucoviscidose. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2000 Apr 13;3(2):117–24.
211. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKeivitt M, et al. Fosfomycin/Tobramycin for Inhalation in Patients with Cystic Fibrosis with *Pseudomonas* Airway Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):171–8.
212. Hewer SL. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: what's new? *J R Soc Med*. 2012 Jun;105 Suppl 2:S19–24.
213. Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Mar;11(3):425–34.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire soumis aux médecins de l'HFME

Les antibiotiques inhalés dans la mucoviscidose

Partie 1

- 1) Prescrivez-vous des **aérosols** ? Oui Non
- 2) Pour quel **type de traitement** prescrivez-vous les aérosols ?
 - Traitement d'entretien
 - Traitement curatif
 - Autre ? (précisez)
- 3) Au niveau **psychologique**, les traitements inhalés sont-ils bien acceptés par les patients ?
 - Oui Non
- 4) Quelles sont les **molécules** que vous prescrivez le plus par voie inhalée ?
 - Tobramycine (TOBI®) → la plus fréquente
 - Colistine (COLIMYCINE®)
 - Aztréonam (CAYSTON®)
 - Autre : poudre sèche (cobbrato®[®], tospiradole®[®])
- 5) Connaissez-vous d'autres molécules utilisées par voie inhalée ? Oui Non
 - Si oui, lesquelles ? ~~les~~
~~autres~~
 - Si oui, pourquoi ne les prescrivez-vous pas ?
 - Peu d'efficacité
 - Trop d'effets secondaires
 - Autre :
- 6) Avez-vous noté des **effets secondaires** avec cette voie d'administration ? Oui Non
 - Si oui, lesquels et avec quelles molécules ?
toux dysphonie
- 7) Prescrivez-vous des **associations** de traitements inhalés à un patient ? Oui Non
 - Si oui, lesquelles ?
 - Association de plusieurs antibiotiques (lesquels ?) : en alternance d'1 ou l'autre (ex 1 mois coli / 1 mois tobi)
 - Association d'un traitement antibiotique, avec d'autres thérapies inhalées (précisez lesquelles) : avec des fluidifiants bronchiques (selon solé hypertensive, p/mozyme)
- 8) Participez-vous à la **formation** du patient ? Oui Non
 - Si oui, à quel moment ?
 - A l'instauration du traitement
 - Lors du renouvellement des ordonnances
 - Autre :

Questionnaire à transmettre à A Doléans-Jordheim (laboratoire de microbiologie CBPE, HCL)

Partie 1 (une feuille/aérosol)

- 1) Nom de l'appareil aérosol utilisé dans votre service : *E Flow* Pour quel antibiotique :
- 2) Avantages et inconvénients (à cocher ci-dessous) :

Avantages	Inconvénients
<input type="checkbox"/> Facilité d'utilisation	<input type="checkbox"/> Utilisation difficile
<input checked="" type="checkbox"/> Transport facile	<input type="checkbox"/> Encombrant, transport difficile
<input checked="" type="checkbox"/> Séance d'aérosol rapide à effectuer	<input type="checkbox"/> Séance d'aérosol longue
<input type="checkbox"/> Entretien de l'appareil rapide voire non nécessaire	<input checked="" type="checkbox"/> Entretien de l'appareil rigoureux indispensable
<input checked="" type="checkbox"/> Fonctionnement sur batterie	<input type="checkbox"/> Branchement sur secteur
<input type="checkbox"/> Peu bruyant	<input type="checkbox"/> Bruit important
<input type="checkbox"/> Autre (préciser)	<input type="checkbox"/> Autre (préciser)

- 3) Quelle **position** le patient doit-il prendre lors de l'utilisation de cet appareil (à cocher) ?
- Assis, dos droit, respiration lente, apnée en fin d'inspiration
- Semi-Assis, dos incliné, respiration rapide, sans apnée en fin d'inspiration
- Autre :
- 4) Avez-vous repéré des **effets indésirables** avec cet appareil ? Oui Non
- Si oui, lesquels ? :
- 5) D'une façon générale, pensez-vous que cet appareil contribue à l'amélioration de la **qualité de vie** du patient ? Oui Non *plus rapide que A Box*
- Si oui, comment :
- 6) Réalisez-vous des **mélanges** de médicaments, ou utilisez-vous un médicament à la fois ?
- Un seul médicament
- Mélange de médicaments : lesquels ?
- 7) Avez-vous eu une **formation** sur l'utilisation de cet appareil ? Oui Non
- Si oui, par qui : Médecins, Visiteurs médicaux, Infirmières déjà formées ? (Rayez les mentions inutiles)
- Autre :
- 8) Participez-vous à l'**éducation thérapeutique** du patient ? Oui Non *bi 2156*
- 9) Avez-vous d'autres remarques à propos de cet appareil ? Si oui, lesquelles ?

Questionnaire à transmettre à A Doléans-Jordheim (laboratoire de microbiologie CBPE, HCL)

Les antibiotiques inhalés dans la mucoviscidose

- 1) Nom de l'appareil aérosol utilisé dans votre service : *A Box* Pour quel antibiotique *tous*
- 2) Avantages et inconvénients (à cocher ci-dessous) :

Avantages	Inconvénients
<input checked="" type="checkbox"/> Facilité d'utilisation	<input type="checkbox"/> Utilisation difficile
<input type="checkbox"/> Transport facile	<input checked="" type="checkbox"/> Encombrant, transport difficile
<input type="checkbox"/> Séance d'aérosol rapide à effectuer	<input checked="" type="checkbox"/> Séance d'aérosol longue
<input checked="" type="checkbox"/> Entretien de l'appareil rapide voire non nécessaire	<input type="checkbox"/> Entretien de l'appareil rigoureux indispensable
<input type="checkbox"/> Fonctionnement sur batterie	<input checked="" type="checkbox"/> Branchement sur secteur
<input type="checkbox"/> Peu bruyant	<input checked="" type="checkbox"/> Bruit important
<input type="checkbox"/> Autre (préciser)	<input type="checkbox"/> Autre (préciser)

- 3) Quelle **position** le patient doit-il prendre lors de l'utilisation de cet appareil (à cocher) ?
- Assis, dos droit, respiration lente, apnée en fin d'inspiration
- Semi-Assis, dos incliné, respiration rapide, sans apnée en fin d'inspiration
- Autre :
- 4) Avez-vous repéré des **effets indésirables** avec cet appareil ? Oui Non
- Si oui, lesquels ? :
- 5) D'une façon générale, pensez-vous que cet appareil contribue à l'amélioration de la **qualité de vie** du patient ? Oui Non
- 6) Réalisez-vous des **mélanges** de médicaments, ou utilisez-vous un médicament à la fois ?
- Un seul médicament
- Mélange de médicaments : lesquels ?
- 7) Avez-vous eu une **formation** sur l'utilisation de cet appareil ? Oui Non
- Si oui, par qui : Médecins, Visiteurs médicaux, Infirmières déjà formées ? (Rayez les mentions inutiles)
- Autre :
- 8) Participez-vous à l'**éducation thérapeutique** du patient ? Oui Non *bien sûr*
- 9) Avez-vous d'autres remarques à propos de cet appareil ? Si oui, lesquelles ?

Questionnaire à transmettre à A Doléans-Jordheim (laboratoire de microbiologie CBPE, HCL)

16. Combien de temps consalez-vous chaque jour à vos traitements ?

1. Beaucoup
2. Modérément
3. Un peu
4. Pas beaucoup

17. Dans quelle mesure vous est-il difficile de suivre vos traitements (y compris vos médicaments) chaque jour ?

1. Pas du tout
2. Un peu
3. Modérément
4. Tout à fait

18. Quel est, à votre avis, votre état de santé actuel ?

1. Excellent
2. Bon
3. Satisfaisant
4. Mauvais

Sélectionnez une case correspondant à votre réponse.

En réfléchissant à votre état de santé au cours de ces deux dernières semaines, indiquez dans quelle mesure chacune des phrases ci-après est vraie ou fautive en ce qui vous concerne.

19. J'ai du mal à récupérer après un effort physique.....	Très vrai	Plutôt vrai	Plutôt faux	Très faux
20. Je dois limiter mes activités énergiques telles que la course ou les sports.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je dois me forcer pour manger.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je dois rester chez moi plus que je ne le voudrais.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je ne me sens suffisamment à l'aise pour parler de ma maladie avec d'autres.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je me sens trop maigre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. J'ai l'impression de paraître différent(e) des autres personnes de mon âge.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je ne me sens pas sûre de moi à cause de mon apparence physique.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Les gens ont peur que je ne sois contagieux(contagieuse).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je rencontre beaucoup mes amis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. J'ai l'impression que ma toux gêne les autres.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je n'hésite pas à sortir le soir.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Je me sens souvent seul(e).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Je me sens en bonne santé.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Il m'est difficile de faire des projets d'avenir (par exemple aller à l'université, me marier, progresser dans ma carrière, etc.).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Je mène une vie normale.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Section III. École, travail ou activités quotidiennes

Les Questions 35 à 38 traitent de l'école, du travail ou d'autres tâches quotidiennes.

35. Dans quelle mesure avez-vous eu du mal à vous tenir à jour dans votre travail scolaire, professionnel, ou d'autres activités quotidiennes au cours des deux dernières semaines ?

1. Vous n'avez pas eu de mal à suivre
2. Vous êtes parvenu(e) à rester à jour mais cela a été difficile
3. Vous avez été en retard
4. Vous n'êtes pas parvenu(e) du tout à assumer ces activités

36. Combien de fois avez-vous manqué l'école, vous êtes-vous absenté(e) du travail, ou n'avez-vous pas été en mesure de mener à bien vos activités quotidiennes au cours des deux dernières semaines à cause de votre maladie ou des traitements ?

- Toujours Souvent Parfois Jamais

37. Avec quelle fréquence la mucoviscidose vous empêche-t-elle d'atteindre vos objectifs scolaires, professionnels ou personnels ?

- Toujours Souvent Parfois Jamais
- Toujours Souvent Parfois Jamais
- Toujours Souvent Parfois Jamais

Section IV. Difficultés symptomatiques

Indiquez dans quelle mesure vous avez ressenti des difficultés au cours des deux dernières semaines.

39. Avez-vous eu du mal à prendre du poids ?	Beaucoup	Plutôt	Un peu	Pas du tout
40. Avez-vous été congestionné(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Avez-vous toussé pendant la journée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Avez-vous toussé pour faire sortir les crachats.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Aller à la Question 44

43. Vos crachats ont été surtout : Clairs Clairs à jaunâtres Verdâtres

Verdâtres avec des traces de sang Ne sait pas

Combien de fois au cours des deux dernières semaines :

44. Avez-vous eu des sifflements ?	Tousjours	Souvent	Parfois	Jamais
45. Avez-vous eu du mal à respirer ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Vous êtes-vous réveillé(e) pendant la nuit parce que vous toussiez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Avez-vous souffert de gaz ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Avez-vous eu de la diarrhée ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Avez-vous eu mal au ventre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Avez-vous eu des problèmes pour manger ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Assurez-vous que vous avez répondu à toutes les questions.

Merci de votre collaboration



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

GUIGON Laurène

Les traitements antibiotiques inhalés dans le cadre de la mucoviscidose.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 195 p.

RESUME

La mucoviscidose est une maladie génétique touchant essentiellement la population caucasienne. En France, plus de 6000 personnes sont atteintes, et 200 nouveaux-nés naissent avec la maladie chaque année. Cette pathologie affecte de nombreux organes tels que les poumons, le foie, le pancréas, l'intestin grêle, la peau et les organes génitaux. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), regroupant des médecins, des kinésithérapeutes, des pharmaciens, des infirmières, des diététiciens et des psychologues, ont été fondés afin de mettre en place une prise en charge précoce et multidisciplinaire. Ainsi, la qualité de vie et l'espérance de vie des patients ont pu être améliorées.

L'excédent de mucus présent dans les voies aériennes génère un milieu favorable aux infections bactériennes. Celles-ci sont responsables du déclin des fonctions respiratoires, et du décès de 90% des patients. Les espèces bactériennes les plus souvent retrouvées sont *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Cette dernière bactérie est la plus délétère pour l'organisme puisqu'elle arrive par différents mécanismes à résister à la fois aux défenses de l'hôte et aux traitements.

Le traitement de ces infections repose essentiellement sur l'antibiothérapie orale, parentérale mais également sous forme aérosol. Les antibiotiques inhalés sont de plus en plus utilisés. Ils permettent d'obtenir une forte concentration médicamenteuse au niveau pulmonaire, tout en limitant les concentrations systémiques responsables d'effets indésirables. De nouveaux dispositifs d'inhalation sont développés, permettant de diminuer la durée d'administration et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients. L'observance aux traitements est ainsi favorisée, et les bénéfices cliniques sont prometteurs.

MOTS CLES

Mucoviscidose
Antibiothérapie
Aérosolthérapie

JURY

M. LAURENT Frédéric, Professeur des universités – Praticien Hospitalier
Mme DOLEANS JORDHEIM Anne, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Mme HAMDI-DEGOBERT Ghania, Maître de Conférences des Universités
Mme TRISTAN Anne, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 25 Mai 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

Le Chavit – 69470 Cours La Ville