

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 15 janvier 2016
Par Mlle Vanpouille Marlène**

MUCOVISCIDOSE ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Membres du jury :

Président : M. Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Praticien Hospitalier, CH de Haubourdin

Assesseur : Mme Odou Marie-Françoise, Docteur en pharmacie, Laboratoire de Bactériologie Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et Pôle de Biologie Pathologie Génétique, MCU-PH, CHRU de Lille

Membre extérieur : Mme Jougleux Sandrine, Docteur en pharmacie, Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques

Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Tout d'abord, je remercie ma maître de thèse, Mme Odou Marie-françoise, d'avoir accepté de me suivre tout au long de ce travail et de m'avoir conseillé.

Je la remercie du temps qu'elle m'a consacré ainsi que de l'attention qu'elle m'a porté.

Je remercie M. Dine Thierry de m'avoir fait l'honneur d'être mon Président de jury et d'avoir consacré du temps à la lecture de mon travail.

Je remercie ma maître de stage, Mme Jougleux Sandrine, ainsi que toute l'équipe officinale, de m'avoir intégré dans leur équipe. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté. J'ai beaucoup appris à vos côtés, ce qui m'a permis d'envisager sereinement mon avenir professionnel.

Ensuite, je remercie également ma famille, et plus particulièrement mes parents, ma sœur et mon frère qui ont toujours crus en moi et qui m'ont soutenues tout au long de mes études. Je les remercie d'avoir toujours été là pour moi.

Un petit mot aussi pour mes amis qui sont toujours là à mes côtés que ce soit dans les bons mais aussi les mauvais moments.

Table des matières

Liste des abréviations.....	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	14
Introduction.....	15
I) La mucoviscidose.....	16
1) Epidémiologie.....	16
2) Génétique.....	17
3) Physiopathologie.....	19
4) Présentation clinique.....	22
a) Manifestations respiratoires.....	22
b) Manifestations digestives et nutritionnelles.....	24
c) Autres manifestations.....	25
5) Diagnostic.....	26
6) Prise en charge.....	30
a) Prise en charge à la naissance.....	30
b) Prise en charge respiratoire.....	30
c) Prise en charge nutritionnelle et digestive.....	32
7) Infections respiratoires: aspects microbiologiques.....	33
a) Infections bactériennes.....	33
-Haemophilus influenzae.....	34
-Staphylococcus aureus.....	34
-Pseudomonas aeruginosa.....	35
-Burkholderia cepacia.....	35
-Autres bacilles à gram négatifs non fermentants.....	35
-Mycobacteries non tuberculeuses.....	36
b) Autres infections.....	37
-Virus.....	37
-Agents fongiques.....	37
II) Pseudomonas aeruginosa dans la pathologie mucoviscidosique.....	38
1) Caractères généraux.....	39
a) Taxonomie.....	39
b) Ecologie.....	40
c) Colonisation et facteurs d'émergences.....	40
2) Virulence.....	43
a) Facteurs de virulence.....	43
b) Régulation des facteurs de virulence.....	44
3) Résistance aux antibiotiques.....	47
a) Résistance aux β -lactames.....	48
b) Résistance aux aminoglycosides.....	50
c) Résistance aux fluoroquinolones.....	51
4) Identification bactériologique de Pseudomonas aeruginosa.....	53
III) Prise en charge thérapeutique.....	57
1) Prise en charge par antibiothérapie.....	57
a) Aminoglycosides.....	60
b) Colimycine.....	62
c) β -lactamines.....	64
d) Fluoroquinolones.....	68
e) Azithromycine.....	69
2) Traitements inhalés visant à améliorer la qualité du mucus.....	71
a) Sérum salé hypertonique.....	71

b) Mannitol	72
c) Bronchodilatateurs.....	72
d) Corticothérapie.....	72
e) RhDNase.....	73
3) Place du pharmacien.....	75
a) Vaccination.....	75
b) Les aérosols	79
c) Le sport.....	85
d) Prophylaxie et prévention des infections à Pseudomonas aeruginosa.....	86
e) Alimentation.....	87
Conclusion.....	88
Bibliographie.....	89

Liste des abréviations

ABCD : Absence Bilatérale des Canaux Déférents

ABPA : Aspergillose Bronchopulmonaire Aiguë

Acyl-HSL : Acyl Homosérine Lactone

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNr : Acide Désoxyribonucléique ribosomique

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ARN : Acide Ribonucléique

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRCM :Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose

CVF : Capacité Vitale Forcée

DNase : Désoxyribonucléase

DEP : Débit Expiratoire de Pointe

DHP : Dihydropyridines

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

ELISA : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

ENac : Canal sodique épithélial

EUCAST : *European Comitee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

HPV : *Papillomavirus humain*

IMC : Indice de Masse Corporelle

LBA : Lavage Bronchoalvéolaire

MU : Millions d'unités

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONM : Observatoire National de la Mucoviscidose

PaO₂ : Pression Artérielle en Oxygène

PCO₂ : Pression partielle de gaz Carbonique

PLP : Protéines Liant les Pénicillines

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline

SASM : *Staphylococcus aureus* Sensibles à la Méricilline

TIP : Inhalation de Poudre de Tobramycine

TIR : Trypsine Immunoréactive

TIS : Tobramycine pour inhalation spécifique

UFC : Unités formant colonies

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VRS : Virus Respiratoire syncytial

Liste des figures

- Figure 1: Survie selon la cohorte de naissance (méthode de Kaplan-Meier)
- Figure 2: La protéine CFTR : fonction et physiopathologie
- Figure 3: Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose
- Figure 4: Les facteurs cellulaires et extracellulaires de virulence de *P.aeruginosa*
- Figure 5: Régulation de la virulence de *P.aeruginosa* par *quorum sensing*
- Figure 6: Mécanismes d'action et balance bénéfiques/ risques des macrolides au long cours en pathologie respiratoire

Liste des tableaux

- Tableau I: Signes des poussées de surinfection bronchique
- Tableau II: Symptômes cliniques évocateurs de la mucoviscidose
- Tableau III: Prévalence (en pourcentage) des colonisations bronchiques pour les germes les plus fréquents selon le registre français de la Mucoviscidose en 2008
- Tableau IV: Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des antibiotiques recommandés dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*
- Tableau V: Antibiotiques actifs et résistance naturelle chez *Pseudomonas aeruginosa*
- Tableau VI: Antibiotiques inhalés anti-*Pseudomonas aeruginosa* commercialisés
- Tableau VII: Principaux antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa* utilisés par voie intraveineuse
- Tableau VIII: Paramètres et choix des systèmes de nébulisations

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique liée à une anomalie de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) qui est un canal chlore impliqué dans les transports ioniques épithéliaux.

La mucoviscidose se traduit essentiellement sur le plan clinique par une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) qui évolue à terme vers l'insuffisance respiratoire terminale. (1)

Les effets pulmonaires de la mucoviscidose ont généralement le plus grand impact sur la morbidité et la mortalité; ils correspondent à plus de 90% des décès dus à la maladie.

La colonisation bactérienne des voies aériennes survient très tôt dans l'évolution de la maladie et *Pseudomonas aeruginosa* joue un rôle important. L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* constitue un tournant majeur dans l'évolution de la maladie respiratoire.

La prise en charge respiratoire de ces patients constitue donc un enjeu majeur dans la prise en charge de la pathologie.

L'accent est donné ici sur l'impact de *Pseudomonas aeruginosa* sur les voies respiratoires et notamment les méthodes de prise en charge du pathogène. Ces prise en charge seront soit en amont la prévention pour limiter les risques d'infections ou bien une prise en charge par antibiothérapie une fois *Pseudomonas aeruginosa* présent.

Dans une première partie nous présenterons la pathologie mucoviscidosique de manière générale avec un accent tout particulier sur l'impact sur les voies respiratoires.

Dans un second temps on placera *Pseudomonas aeruginosa* dans le contexte de la mucoviscidose avec en premier lieu la présentation du pathogène, ses caractéristiques générales, sa virulence, ses résistances aux antibiotiques et son identification bactériologique.

Ensuite il sera développé la prise en charge thérapeutique par antibiothérapie.

Et pour finir le pharmacien sera replacé dans le contexte de cette prise en charge.

I) La mucoviscidose

1) Epidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche, la maladie est beaucoup plus rare chez les sujets d'origines africaine et asiatique.

L'incidence varie de 1/2500 à 1/4500 naissances. Cette pathologie atteindrait environ 6000 personnes en France, dont plus de 5000 ont été suivies en France en 2007 dans les 49 Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM).(2)

La médiane de survie qui était de 5 ans en 1963, est estimée à 38 ans dans l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) pour la période 2002-2004.(3)

La proportion d'adultes a doublé en dix ans. Statistiquement on retrouve la visualisation de la survie selon l'année de naissance (par période de cinq ans) qui illustre bien les progrès qui ont été réalisés dans la prise en charge des patients (figure 1) (4)

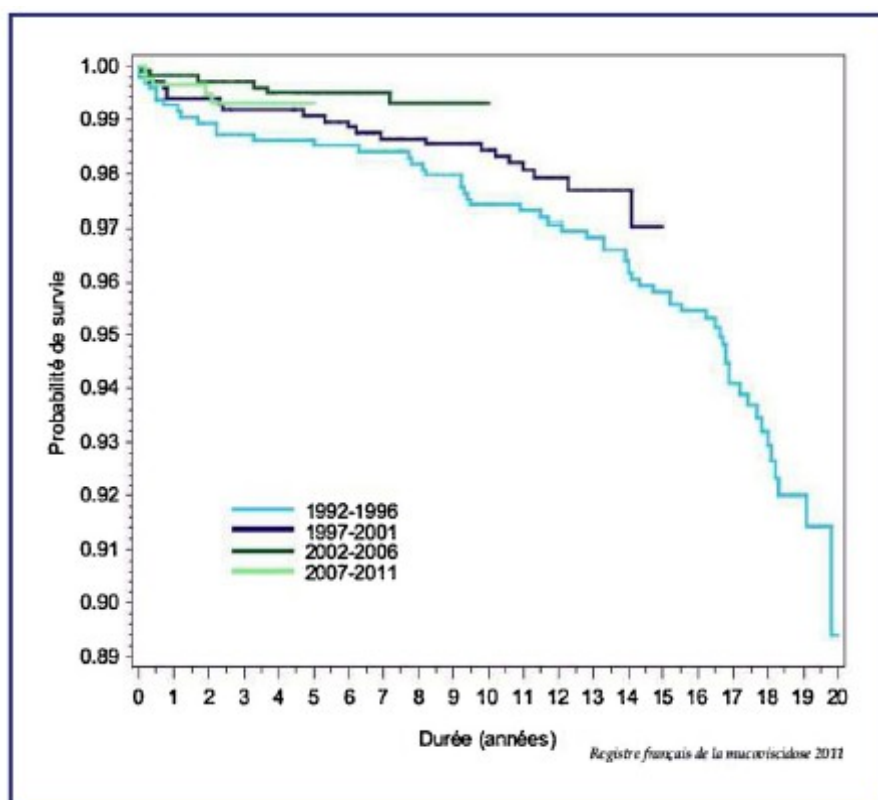


Figure 1: Survie selon la cohorte de naissance (méthode de Kaplan-Meier)(4)

2) Génétique

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive liée à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites du gène *CFTR* codant la protéine CFTR.

Il existe à ce jour plus de 1500 mutations ou polymorphismes du gène *CFTR* identifiés.

On retrouve ces mutations à des fréquences variables dans la population; cependant la mutation F508del est de loin la plus fréquente. En effet elle constitue 70 % des allèles CF (c'est-à-dire mutés *CFTR*) dans les populations nord-américaines et du nord de l'Europe; en revanche seulement 40 % dans les populations du sud de l'Europe.

Il existe à contrario des mutations retrouvées ponctuellement avec une fréquence de 1 à 5% (G542X, G551D, W1282X, N1303K, R553X) et d'autres beaucoup plus rares et même parfois spécifiques à certaines populations.

Ces mutations sont regroupées en six classes, permettant ainsi de prédire, en théorie les conséquences de la mutation sur l'expression ou la fonction de la protéine CFTR;

-la classe 1 bloque la production de la protéine; on retrouve les mutations non sens, les anomalies d'épissage ou bien encore les décalages du cadre de lecture. On retrouve notamment la mutation G542X ;

-la classe 2 altère les processus de maturation dans le réticulum endoplasmique avec pour conséquence une dégradation de la protéine. C'est le cas de la mutation F508del;

-la classe 3 altère la régulation du canal chlorure, ce qui est retrouvé dans la mutation G551D;

-la classe 4 perturbe la conduction par des mutations localisées sur les régions transmembranaires;

-la classe 5 altère la synthèse ou le trafic de la protéine;

-la classe 6 altère la stabilité de la protéine mature et ses propriétés régulatrices sur les autres canaux.

On qualifie les mutations 1 à 3 de « sévères » alors que celles 4 à 6 sont dites « modérées ». La présence d'au moins une mutation dite « modérée » détermine un phénotype « modéré ».

Toutefois il existe de nombreuses situations où les corrélations génotypes-phénotypes ne correspondent pas aux conséquences attendues. Ces discordances ont déjà conduit à identifier le rôle de certains gènes dits modificateurs qui sont capables soit d'atténuer soit, au contraire, d'aggraver l'expression clinique de la maladie.(3) (5)

3) Physiopathologie

Le gène codant pour la protéine CFTR est exprimé dans de nombreuses cellules épithéliales (pancréas, épидидyme, intestin, glandes sudoripares, glandes salivaires...).

Cette protéine intervient dans les transports ioniques épithéliaux; il s'agit d'un canal chlore permettant une sécrétion d'ions chlorures s'accompagnant d'une sécrétion passive d'eau. Elle possède aussi une capacité d'inhibition du canal sodique épithélial (ENaC) responsable d'une absorption de sodium (Na^+) et d'eau. Ces différentes fonctions permettent de réguler l'hydratation du mucus, ainsi que la composition et le volume de liquide.

Au cours de la mucoviscidose, la dysfonction de la protéine CFTR induit un défaut de sécrétion des ions chlorures, ainsi qu'une hyperabsorption de Na^+ et d'eau. Ceci entraîne un déséquilibre des flux hydroélectriques altérant l'hydratation des sécrétions exocrines avec pour conséquences une sueur anormalement salée et des sécrétions muqueuses anormalement visqueuses. Cette dysfonction peut être responsable d'encombrements bronchiques et d'obstructions intestinales.(6) (figure 2)

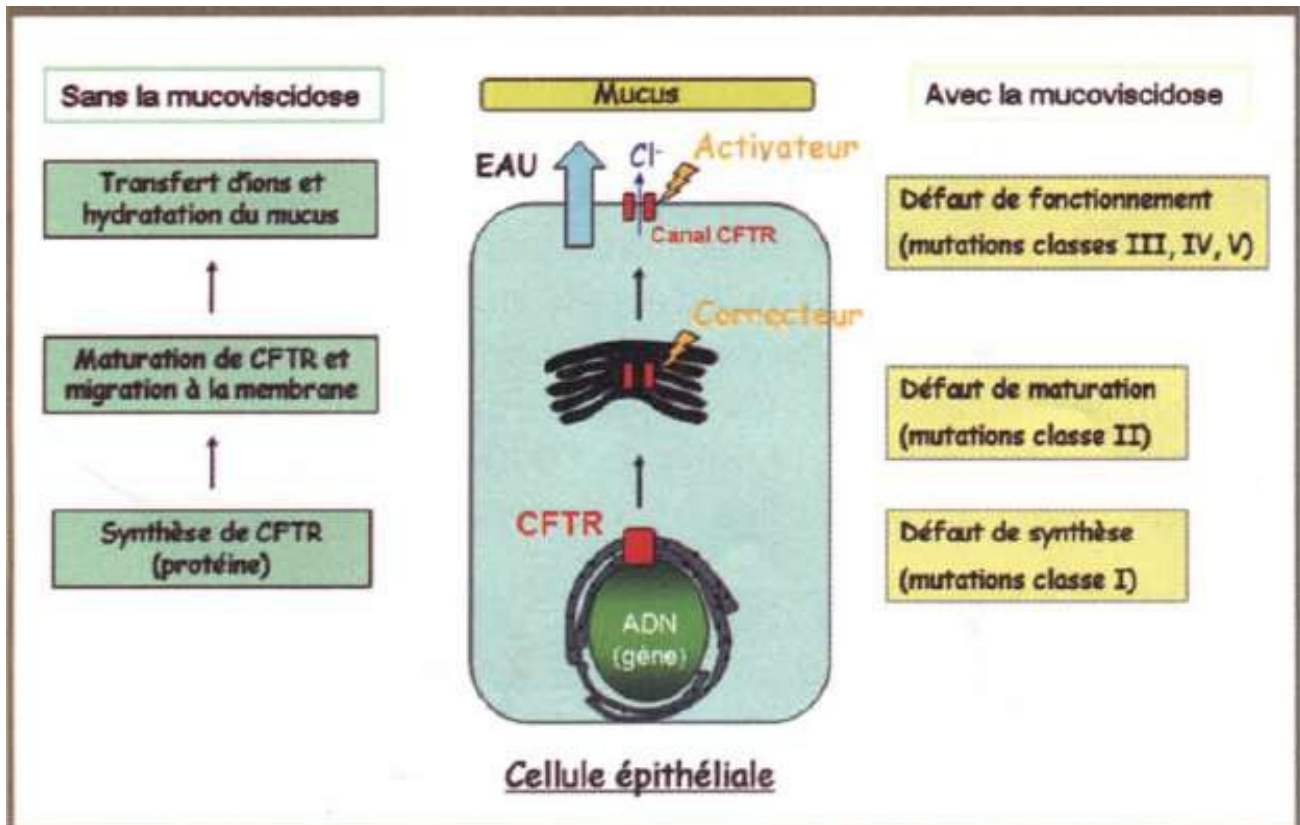


Figure 2. La protéine CFTR : fonction et physiopathologie (6)

Au niveau pulmonaire, la maladie se caractérise par une inflammation excessive participant à l'altération des tissus pulmonaires.

La consistance épaisse, visqueuse et riche en nutriments du mucus ralentit la clairance mucociliaire et favorise la colonisation par des pathogènes spécifiques notamment *Staphylococcus aureus* ou bien encore *Pseudomonas aeruginosa*.

Cette prolifération bactérienne est de plus majorée par l'altération des défenses innées; par exemple les défensines dépendent de la concentration en sodium et sont de ce fait moins actives en présence d'une protéine CFTR déficiente. Les mucines sont également en défaut, diminuant la clairance des pathogènes.

L'accumulation de ces bactéries contribue à entretenir le processus inflammatoire par l'interaction de ces bactéries et de leurs produits de dégradation avec les cellules bronchiques épithéliales. Cette interaction va entraîner un recrutement accru de cellules de la phagocytose (macrophages, polynucléaires neutrophiles) incapables d'exercer leur rôle suppresseur. Leurs présences conduiront en revanche à une hypersécrétion de médiateurs pro-inflammatoires et une diminution de ceux anti-inflammatoires ainsi qu'à une production d'enzymes destructrices et de radicaux libres.

Il y aura création de lésions au niveau des cellules épithéliales bronchiques ce qui conduira progressivement à une insuffisance respiratoire irréversible.

Ainsi l'inflammation nécessaire à la clairance bactérienne est présente de manière excessive dans la mucoviscidose et participe largement à l'altération des tissus pulmonaires et du pronostic vital. (7,8)

4) Présentation clinique

Cliniquement la forme classique associe essentiellement une dilatation des bronches et une insuffisance pancréatique exocrine.

Étant donné le caractère génétique et la possibilité de dépistage néonatal systématique, l'apparition des signes cliniques ne sera pas toujours attendue pour évoquer le diagnostic comme cela sera présenté par la suite.

a) Manifestations respiratoires

À la naissance, les poumons sont normaux; les lésions pulmonaires postnatales peuvent cependant apparaître rapidement. Ces lésions apparaissent suite à des infections bronchiques favorisées par les anomalies rhéologiques du mucus dues au défaut de CFTR et à une réponse inflammatoire mal contrôlée.

Ces manifestations respiratoires apparaissent souvent dès la petite enfance et dans 80% des cas au cours de la première année de vie.

Les symptômes respiratoires ne sont pas spécifiques. Chez l'enfant, on retrouve des bronchites récidivantes, volontiers sifflantes chez le nourrisson, traînantes mais aussi présence d'encombrements bronchiques et de toux chroniques.

On pourra aussi observer avec l'avancée de l'âge l'association d'une pathologie rhino-sinusienne (sinusite chronique, polypose nasale). De plus chez les adultes les hémoptysies de faible abondance sont fréquentes.

À l'examen clinique une dystrophie thoracique se développe parallèlement à l'installation de l'insuffisance respiratoire. La cyanose des extrémités quand elle existe, va témoigner de l'évolutivité de l'atteinte respiratoire. À l'auscultation on peut entendre des râles crépitants et des râles bronchiques, mais les signes d'auscultation sont souvent discrets, en contradiction avec la richesse des signes radiologiques.

Les signes radiologiques sont aspécifiques, cependant l'association d'images diffuses bronchiques et alvéolaires prédominants au sommet est évocatrice de l'atteinte pulmonaire. Une distension thoracique et une hyperclarté des deux champs pulmonaires existent. Des zones d'atélectasies, des opacités linéaires ou nodulaires et des épaissements bronchiques peuvent être retrouvés.

Le scanner thoracique permet de détecter une atteinte bronchique de façon précoce; on observe une distension et un épaississement des parois bronchiques dès le plus jeune âge.

Il permet de préciser l'intensité et l'étendue des dilatations bronchiques et de repérer des bulles emphysémateuses sous-pleurales accroissant le risque de pneumothorax.

On observera à terme une augmentation de la fréquence des complications tel que pneumothorax récidivant, hémoptysies parfois massives, exacerbations respiratoires aiguës au cours de surinfections bronchiques (tableau I) ceci associé à une altération de l'état général avec asthénie majeure, anorexie et perte de poids. Cela engagera progressivement le pronostic vital des patients.

Les épisodes d'infections respiratoires sont fréquents. Nous développerons plus loin les principaux micro-organismes impliqués.(9)

Signes fonctionnels respiratoires :
- majoration de la toux;
- modification de l'aspect ou du volume des crachats;
- diminution de la tolérance à l'exercice, augmentation de la dyspnée.
Altération de l'état général :
- anorexie, amaigrissement, fièvre.
Examen clinique :
- augmentation de la fréquence respiratoire;
- modification de l'auscultation pulmonaire habituelle.
Signes biologiques :
- hyperleucocytose;
- augmentation de la protéine C réactive.
Signes radiologiques :
- augmentation des opacités bronchiques;
- foyer pulmonaire.
Signes fonctionnels respiratoires :
- diminution de la CVF et du VEMS;
- aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie.
CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

Tableau I : Signes des poussées de surinfection bronchique (10)

b) Manifestations digestives et nutritionnelles

On retrouve une insuffisance pancréatique exocrine chez plus de 80% des patients adultes cela nécessitant dès l'enfance une supplémentation en extraits pancréatiques. Cette insuffisance pancréatique se traduit notamment par des propriétés physiques spécifiques des selles.

À la naissance 10 à 15% des patients sont diagnostiqués à la suite d'un iléus méconial; cela se traduit par une occlusion aiguë néonatale par le méconium insuffisamment liquéfié du fait d'une sécrétion protéolytique insuffisante par le pancréas et les glandes intestinales. Il faut y penser devant la présence de violentes douleurs abdominales de façon à éviter une intervention chirurgicale, car le traitement médical est généralement efficace.

Le premier épisode de syndrome d'obstruction intestinale distale survient dans près de 80% des cas à l'âge adulte.

L'insuffisance pancréatique exocrine est également responsable d'une diarrhée chronique avec émission de selles volumineuses, graisseuses et nauséabondes.

La fibrose pancréatique va progressivement s'étendre aux îlots de Langerhans entraînant progressivement l'apparition d'un diabète sucré insulino-dépendant. On peut aussi observer occasionnellement des poussées de pancréatites aiguës.

Le reflux gastro-œsophagien est essentiellement une complication de la bronchopneumopathie chronique. On peut parfois observer aussi des gastrites et des duodénites.

On retrouvera aussi une atteinte hépatobiliaire conduisant chez 5 à 8% des adultes à une cirrhose avec hypertension portale. La vésicule biliaire est fréquemment atrophique et la présence de lithiases vésiculaires augmente avec l'âge.

Au niveau nutritionnel l'insuffisance pancréatique entraîne des carences et une dénutrition par malabsorption intestinale des nutriments, oligoéléments, vitamines et acides gras essentiels.

Les troubles nutritionnels s'accroissent avec l'âge, conséquence de la maldigestion des graisses alimentaires mais aussi suite à un appétit diminué et de l'augmentation des besoins énergétiques dans le cadre d'une inflammation bronchique.

Un lien entre dénutrition et détérioration de la fonction respiratoire a été clairement établi. (3)

c) Autres manifestations

La maladie présente d'autres manifestations qui peuvent aider au diagnostic.

On va retrouver le syndrome grave de perte de sel (sensibilité accrue aux épisodes de déshydratation aiguës et alcalose métabolique); une atteinte cardiovasculaire avec des myocardiopathies par fibrose myocardique notamment chez le nourrisson; une atteinte oto-rhino-laryngologique (rhinopharyngites, polypes nasaux, hypoacousie voir de véritables surdités); des manifestations rhumatologiques (ostéoarthropathie hypertrophiante, douleurs dorsales, risque d'ostéoporose), des manifestations allergiques plus fréquentes et enfin des manifestations génitales avec hypofertilité chez la femme et chez l'homme possible stérilité masculine par atrésie des canaux déférents. (3)

5) Diagnostic

Les conditions de diagnostic de la pathologie ont beaucoup changé depuis 2002 suite à la généralisation du dépistage néonatal.

A la naissance des enfants (avec consentement parental), le dépistage néonatal repose sur deux étapes qui associent le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) à 3 jours de vie, à la recherche des mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* pour les spécimens ayant une TIR supérieure au seuil.

Ceci est réalisé suite au prélèvement de sang sur papier buvard concomitamment aux autres dépistages.

La valeur seuil de TIR est de 65µg/L; le dépassement de ce seuil entraîne l'orientation des spécimens vers le laboratoire de biologie moléculaire pour effectuer la recherche des mutations.

En cas d'identification de deux mutations, les parents seront contactés pour une consultation et la réalisation d'un test à la sueur qui confirmera le diagnostic de la maladie.

En cas d'identification d'une unique mutation, le nouveau-né sera convoqué au CRCM. Soit l'enfant sera porteur d'une autre mutation « hors kit dépistage » et son test à la sueur sera anormal confirmant le diagnostic de mucoviscidose, soit l'enfant est porteur hétérozygote sain avec un test à la sueur normal.

Enfin en l'absence de mutation retrouvée ou alors de consentement des parents concernant l'étude de l'ADN (acide désoxyribonucléique) de leur enfant, un nouveau prélèvement est réalisé vers J21 pour un nouveau dosage de TIR. Lorsque la valeur dépasse le seuil, l'enfant est adressé au CRCM. Le tout est résumé dans le diagramme de la figure 3.

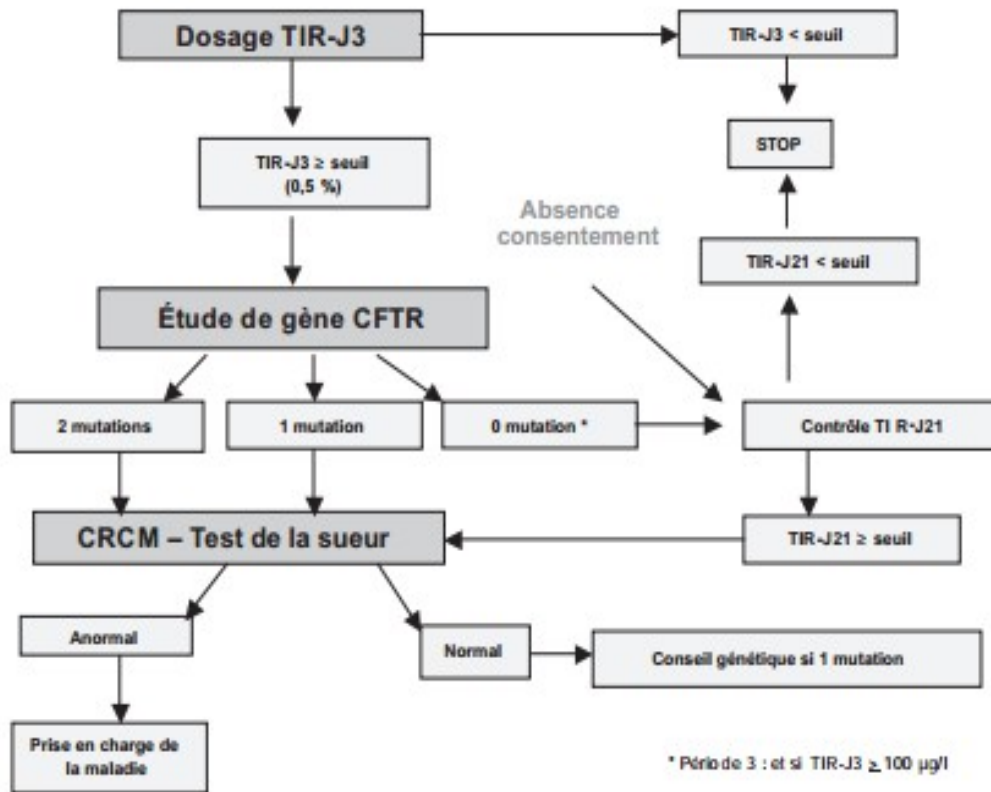


Figure 3: Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose(11)

Cependant l'iléus méconial reste une circonstance de diagnostic classique car il survient avant le résultat du dépistage.

Concernant les enfants nés avant 2002 et n'ayant donc pas bénéficié du dépistage néonatal, les circonstances du diagnostic restent les infections bronchiques récidivantes avec toux et expectorations, le retard de croissance staturopondérale et la stéatorrhée.

Les critères de diagnostic sont basés sur l'association des manifestations cliniques évocatrices (tableau II) et d'un test biologique documentant la dysfonction de la protéine CFTR. Il s'agit d'un test à la sueur, d'une anomalie des différences de potentiel nasal trans-épithélial (technique peu développée) ou bien encore de l'identification d'une double mutation du gène *CFTR* sur chacun des deux allèles, qu'elle soit homozygote ou hétérozygote composite.

Le test à la sueur est un élément clé du diagnostic et reste indispensable lorsque la génétique ne permet pas d'affirmer le diagnostic.

Pour effectuer ce test, il faut recueillir un poids suffisant de sueur (supérieur à 100mg) pour un résultat fiable. On va considérer ce test positif si le taux de chlore est supérieur à 60 mmol/L et négatif s'il est inférieur à 40 mmol/L. Entre deux les valeurs seront considérées comme suspectes, parfois associées aux phénotypes incomplets de la maladie.

Tout test positif ou intermédiaire doit être confirmé par un second prélèvement.

La recherche des mutations sera également systématique à titre diagnostique mais aussi en vu d'un conseil génétique ultérieur. En routine une trentaine de mutations sont testées, à cela s'ajoutent des mutations spécifiques à certaines origines géographiques. Si l'identification d'une mutation à l'état homozygote ou hétérozygote composite n'est pas concluante, alors que la suspicion clinique est forte, un séquençage complet du gène sera envisagé.(11,12)

Symptômes sinorespiratoires chroniques	<ul style="list-style-type: none"> a) Toux chronique et productive b) Obstruction bronchique (<i>wheezing</i> et gaz piégés) c) Colonisation/ infection chronique par des pathogènes typiques de la mucoviscidose (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> non typable, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoïde ou non et <i>Burkholderia cepacia</i>) d) Anomalies radiologiques persistantes (distension, bronchectasies prédominant dans les lobes supérieurs, atélectasies, infiltrats) e) Polypes nasaux ; anomalies radiologiques ou scanographies des sinus f) Hippocratisme digital
Anomalies gastro-intestinales et nutritionnelles	<ul style="list-style-type: none"> a) Intestinales : iléus méconial, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal b) Pancréatiques : insuffisance pancréatique responsable de diarrhée graisseuse pancréatites récurrentes c) Hépatiques : atteinte chronique se manifestant par des signes cliniques ou anatomopathologique de cirrhose biliaire focale ou multilobulaire d) Nutritionnelles : retards de croissance staturopondérale (malnutrition protéino-calorique), hypoprotéïnémie avec œdèmes, complications secondaires aux carences en vitamines liposolubles
Autres	<ul style="list-style-type: none"> a) Syndrome de perte de sel : déplétion sodée aiguë, alcalose métabolique chronique b) Anomalies urogénitales masculines responsables d'une azoospermie obstructive (ABCD= absence bilatérale des canaux déférents)

Tableau II:Symptômes cliniques évocateurs de la mucoviscidose. (13)

Il existe aussi la possibilité d'un dépistage prénatal. Ce dépistage est envisagé lorsque les parents sont porteurs hétérozygotes asymptomatiques d'une mutation du gène *CFTR* (ayant déjà un enfant atteint ou même encore ayant des antécédents familiaux) mais aussi quand l'un des parents est atteint de mucoviscidose surtout s'il y a des signes d'appels échographiques évocateurs.

Celui-ci est possible par choriocentèse dès 11 semaines d'aménorrhée ou même encore un peu plus tard à partir de 16 semaines d'aménorrhée par amniocentèse.

Ce diagnostic est effectué par biologie moléculaire et l'on recherche dans l'acide désoxyribonucléique fœtal la présence ou l'absence des mutations du gène *CFTR* identifiées chez les parents. On détermine si le fœtus est non porteur, hétérozygote ou atteint.

Dans 98 % des cas, les mutations paternelles et maternelles sont connues et le diagnostic est direct par recherche de ces mutations au niveau de l'ADN fœtal. Le résultat est obtenu en 48 heures.

Un dosage des enzymes digestives dans le liquide amniotique est également possible.

La très grande majorité des couples à risques pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose fœtale est positif opte pour une demande d'interruption médicale de grossesse.(1)

6) Prise en charge

a) Prise en charge à la naissance

Le dépistage néonatal permet une prise en charge dès la naissance par une équipe multidisciplinaire et une mise en place de mesures de protection limitant les infections croisées. Un suivi régulier espacé de 4 à 8 semaines pourra être mis en place. Les 49 CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) permettent d'optimiser la coordination des soins.

Un allaitement au sein est encouragé; en effet celui-ci aura un effet protecteur vis-à-vis des infections pulmonaires, voire même bénéfique sur la fonction respiratoire. Une étude récente a montré que l'allaitement exclusif d'une durée de moins de 2 mois assurait une meilleure croissance du nourrisson et un moindre risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* comparé au lait 1^{er} âge. Cependant le bénéfice pondéral de l'allaitement au sein disparaît lorsqu'il est prolongé plus de 2 mois.

Au niveau nutritionnel, la pathologie nécessite une supplémentation en enzymes pancréatiques gastro-protégées et en vitamines liposolubles, une diététique particulière et un apport sodé. L'idéal est d'atteindre un état nutritionnel normal à l'âge de 2 ans.

Concernant la fonction pulmonaire, la kinésithérapie respiratoire sera débutée rapidement et les traitements anti-infectieux seront envisagés dès que nécessaire.

Les familles pourront facilement avoir accès au conseil génétique avec la possibilité de réaliser un dépistage à la fratrie de l'enfant malade.

Le centre se mettra en relation avec le médecin traitant pour lui apporter des informations adaptées.(14,15)

b) Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire passe essentiellement par la kinésithérapie respiratoire et le traitement anti-infectieux.

La kinésithérapie respiratoire quotidienne permet de préparer l'évacuation des sécrétions par la toux. Pour liquéfier les sécrétions, des aérosols à base de mucolytiques et les vibrations manuelles sont utilisés. Dans les formes évoluées, la kinésithérapie nécessite d'être faite sous oxygénothérapie.

De plus la pratique sportive est recommandée; en effet l'exercice physique favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires.

Une antibiothérapie est indiquée lors des épisodes de surinfection bronchique ou de dégradation progressive des tests fonctionnels respiratoires. Le traitement doit être adapté aux germes présents dans les crachats et à l'antibiogramme, cependant il n'y a pas de parallélisme strict entre les tests de sensibilité aux antibiotiques *in vitro* et la réponse clinique.

Les bronchodilatateurs sont indiqués chez les patients ayant des tests de bronchodilatation positifs ou des signes d'asthme.

Le test de bronchodilatation s'effectue par la mesure d'un index de débit bronchique (VEMS ou DEP: Débit expiratoire de pointe). Dans un premier temps on mesure cet index à T=0 puis on fait inhaler un bronchodilatateur au patient et on renouvelle la mesure après 10 minutes. Pour que le test soit positif l'index de débit bronchique doit augmenter d'environ 15%.

La *rh-DNase désoxyribonucléase recombinante humaine* (Pulmozyne®) hydrolyse l'acide désoxyribonucléique (ADN) extracellulaire qui est en concentration élevée chez ces patients dans les sécrétions bronchiques et permet une amélioration respiratoire chez les patients répondeurs.

Le sérum salé hypertonique à 7% administré en aérosol 2 fois par jour s'est avéré être efficace en diminuant le nombre d'exacerbations respiratoires.

Les corticoïdes inhalés ne sont pas toujours justifiés mais sont indiqués en cas d'ABPA (aspergillose bronchopulmonaire aiguë) ou de signes d'asthme.

En dernier recours une transplantation pulmonaire bilatérale peut être envisagée.
(2,3)

Les critères d'inscription sur une liste de transplantation sont :

- VEMS < 30% ou dégradation rapide ou PaO₂ < 55 mm Hg ou PCO₂ > 50 mm Hg
- augmentation de la fréquence des exacerbations avec antibiodépendance
- complication pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital (pneumothorax, hémoptysies récidivantes)(16)

c) Prise en charge nutritionnelle et digestive

La prise en charge nutritionnelle est fondamentale afin de limiter les conséquences de la dénutrition, du diabète, et des manifestations digestives et hépatobiliaires.

Les extraits pancréatiques en microsphères gastro-protégées permettent à la plupart des patients de tolérer un régime normal voir même riche en lipides.

Cependant il est recommandé d'apporter des compléments en vitamines liposolubles A, E, D et éventuellement K et en oligoéléments (fer, magnésium, zinc, sélénium).

Une supplémentation en chlorure de sodium est nécessaire en cas de forte chaleur du fait des déperditions sudorales et du risque de déshydratation engendré.

Concernant le traitement des complications, pour l'iléus stercoral on effectuera des lavements à la gastrographine ou à la N-acétylcystéine; en dernier recours la chirurgie est envisagée.

En cas d'atteinte hépatique, l'acide ursodésoxycholique semble ralentir l'évolution vers la cirrhose.

Pour l'hypertension portale on réalise le plus souvent une sclérose des varices, cependant en cas de cirrhose hépatique sévère on peut envisager une greffe hépatique.(3)

7) Infections respiratoires: aspects microbiologiques

a) Infections bactériennes

Les infections bactériennes pulmonaires sont dominées par des bactéries opportunistes, colonisant les voies aériennes (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*) ou appartenant à l'environnement (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*,...)

Les infections à *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les plus fréquentes. L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* survient cependant chez 18,7% des enfants de moins de 4 ans.

La fonction respiratoire s'aggrave avec l'âge et l'on observe une plus grande fréquence de la colonisation bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et l'apparition de souches mucoïdes et multirésistantes ainsi que la présence d'autres bacilles à Gram négatifs multirésistants comme *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Achromobacter xylosoxidans*. (9)

On retrouve la prévalence des différents germes chez l'adulte et l'enfant dans le tableau III.

Germes	enfants(en %)	Adultes (en %)
Staphylocoque doré méthicilline sensible	55,6	47,4
Staphylocoque doré méthicilline résistant	6,5	11,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	37,1	15,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29,7	65,3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7,3	7,3
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3,5	6,9
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,4	3,5

Tableau III : Prévalence (en pourcentage) des colonisations bronchiques pour les germes les plus fréquents selon le registre français de la Mucoviscidose en 2008 (9)

-*Haemophilus influenzae*

L'infection à *H. influenzae* est très précoce mais son effet délétère semble moindre que les autres bactéries rencontrées. En outre, ce bacille à Gram négatif pose peu de problème de traitement.

De plus la généralisation de la vaccination des nourrissons anti-*Haemophilus* a diminué la prévalence de l'infection à cette bactérie.

-*Staphylococcus aureus*

S. aureus est une bactérie à Gram positif en forme de cocci, commensale du nasopharynx.

On distingue selon la sensibilité à la méticilline :

-les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (SASM)

et

-les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)

Et selon un critère morphologique :

-les souches dites normales

et

-les « variants à petites colonies » ou « colonies naines » qui sont des variants bactériens à localisation intracellulaire, à l'abri des défenses de l'hôte et des antibiotiques et dont les caractères sont parfois difficiles à mettre en évidence au laboratoire (DNase, coagulase, sensibilité aux antibiotiques).

Le caractère commensal de la bactérie rend difficile le diagnostic d'une primocolonisation à *S. aureus*.

La définition d'une infection à *S. aureus* repose donc sur des critères cliniques associés à la présence de la bactérie dans les sécrétions. La notion de seuil de positivité peut difficilement être appliquée au *S. aureus*.

C'est donc la coexistence d'une exacerbation et de la présence de *S. aureus* sur un prélèvement bactériologique qui signe l'infection à *S. aureus*.

-*Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif non fermentant aérobic strict.

La colonisation survient très tôt dans l'enfance avec un âge médian des malades de 45 mois.

P. aeruginosa est retrouvé chez dans les sécrétions respiratoires de 80 % des patients de plus de 18 ans et la colonisation est quasi constante en fin d'évolution.

Parfois elle est intermittente au début mais elle devient rapidement chronique.

La colonisation est d'abord lié à des souches non mucoïde puis au bout d'environ 2 ans les souches deviendront mucoïdes. (3,17)

Les aspects concernant ce pathogène seront développé dans la partie suivante.

-*Burkholderia cepacia*

Le complexe *Burkholderia cepacia*, bacilles à Gram négatif non fermentants, comprend au moins 17 genomovars et tient une place à part dans les pathogènes opportunistes rencontrés dans la pathologie mucoviscidique.

La colonisation est généralement tardive dans l'histoire de la maladie. Elle peut survenir par contamination acquise à partir de l'environnement. Cependant la principale source reste les patients colonisés. La diffusion de ce pathogène est très rapide de personne en personne au sein des centres de soins. Les genomovars les plus virulents sont *B. multivorans* (gemovar II) et *B. cenocepacia* (genomovar III) mais aussi les plus transmissibles.

L'infection peut selon le type de genomovar soit n'avoir aucun impact clinique soit entraîner une dégradation clinique ou même encore mener à une dégradation fulminante notamment après transplantation pulmonaire. (18)

-Autres bacilles à gram négatifs non fermentants

Il s'agit notamment de *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Achromobacter xylosoxidans*...

Ce sont des bactéries de l'environnement de faible virulence initialement mais elles occupent depuis maintenant plusieurs années une place grandissante dans les infections respiratoires, notamment nosocomiales, chez les patients fragilisés.

Le pronostic est souvent défavorable avec des taux de mortalité élevés.

Leur propagation dans les secteurs d'hospitalisation est favorisée par leur capacité à survivre dans l'environnement et à développer des mécanismes de résistance aux antibiotiques.(19)

-Mycobacteries non tuberculeuses

La prévalence de leur isolement dans les expectorations des patients mucoviscidosiques est estimée entre 10 et 15%.

Les principales espèces de mycobactéries non tuberculeuses isolées chez ces patients sont les mycobactéries du complexe *avium-intracellulare*, qui prédominent dans les études nord-américaines, et les mycobactéries du complexe *abcessus-chelonae*, qui prédominent en Europe.

Les mycobactéries non tuberculeuses sont des agents opportunistes dont la pathogénicité est fonction du pouvoir pathogène de la souche considérée et de la susceptibilité de l'hôte. L'isolement n'est pas synonyme d'une infection active et de la nécessité d'un traitement.

La difficulté à distinguer la colonisation et l'infection à mycobactéries non tuberculeuses à l'échelle individuelle se reflète par une difficulté à poser l'indication d'une polychimiothérapie antimycobactérienne souvent longue et non dénuée d'effets secondaires.

De plus l'influence de ces infections sur le pronostic des sujets mucoviscidosiques est difficile à établir, cependant certaines études ont montré des évolutions cliniques défavorables, probablement attribuables à une infection par des mycobactéries du complexe *abcessus-chelonae* provenant de souches particulièrement virulentes. *M. abcessus* pose des problèmes de thérapeutique dans le cadre de la mucoviscidose du fait de sa polyrésistance.

En définitif la recherche de ces mycobactéries non tuberculeuses en routine est donc recommandée.(20)

b) Autres infections

-Virus

Les patients atteints de mucoviscidose ont une sensibilité accrue vis à vis des infections virales par des virus à tropisme respiratoire comme les virus *Influenza*, *Parainfluenza*, VRS (Virus Respiratoire Syncytial).(21)

Chez ces patients, les infections virales et notamment l'infection grippale, joueraient un rôle important dans l'évolution respiratoire et pourraient favoriser l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Les patients atteints de mucoviscidose présentent plus volontiers des formes compliquées de grippe.

Il y a nécessité d'administrer un traitement antiviral précoce, et de prévenir les exacerbations bactériennes par une antibiothérapie chez les patients présentant un épisode grippal.(22)

En amont, l'incitation à la vaccination anti-grippale reste la meilleure prévention contre l'infection.

-Agents fongiques

La colonisation fongique est fréquente et dominée par *Aspergillus fumigatus*. On a aussi mis en évidence d'autres espèces plus rares comme *Scedosporium aspiospermum*, *Geosmithia argillacea* ou même encore *Candida albicans*.

Scedosporium aspiospermum peut être la cause de mycose broncho-pulmonaire allergique.

Concernant *Aspergillus fumigatus*, il est responsable d'aspergillose bronchopulmonaire (ABPA) et touche 2 à 25 % des patients atteints de mucoviscidose. Le diagnostic doit être posé rapidement pour éviter un déclin fonctionnel respiratoire accéléré et des lésions bronchiques irréversibles.

On s'appuie pour cela sur des critères cliniques (asthme), des critères biologiques (hyperéosinophilie, recherche d'IgE spécifiques ...) et des critères radiologiques.

On évoquera donc la possibilité d'une ABPA devant toute aggravation récente du syndrome obstructif non amélioré par un traitement habituel. (23)

II) *Pseudomonas aeruginosa* dans la pathologie mucoviscidosique

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif aérobie stricte, ubiquitaire, saprophyte et qui est naturellement résistante à de nombreux antibiotiques, qui a la possibilité de devenir un pathogène opportuniste, responsable dans des conditions favorables, d'infections graves communautaires et surtout d'infections nosocomiales. Cette espèce se distingue par sa grande adaptabilité aux différentes contraintes environnementales, par sa capacité à acquérir des résistances aux antibiotiques mais aussi par la multiplicité de ses facteurs de virulence.(17)

C'est à Carle Gessard (1850-1925) que nous devons les premières descriptions et les premiers isollements de *Pseudomonas aeruginosa* en 1882. Ce pharmacien militaire a longuement étudié la production de pigments caractéristiques par cet agent infectieux, colorant les pansements des plaies des soldats infectés. Cette coloration a facilité l'identification des bactéries en culture et le pigment appelé pyocyanine a donné naissance à la terminologie encore employée de bacille pyocyanique.

Depuis ces premières descriptions, *Pseudomonas aeruginosa* a pris une place considérable en pathologie humaine.(24)

1) Caractères généraux

a) Taxonomie

Pseudomonas aeruginosa est un fin bacille à Gram négatif aérobic strict appartenant au domaine des eubactéries et à la classe des protéobactéries.

L'ordre des Pseudomonadales est constitué de la famille des *Pseudomonadaceae* et de la famille des *Moraxellaceae*. Cet ordre appartient à la branche gamma de cette classe qui est définie sur la base des séquences des acides désoxyribonucléiques ribosomiques (ADNr) 16S. La famille des *Pseudomonadaceae* comprend des procaryotes aérobies, chimio-organotrophes, à métabolisme respiratoire et souvent mobiles grâce à la présence de flagelles.

Le genre *Pseudomonas*, inclus dans cette famille repartit les *Pseudomonas* sensu stricto en deux grand groupes : le groupe de *Pseudomonas aeruginosa* et le groupe de *Pseudomonas pertucinogena*. Le groupe de *Pseudomonas aeruginosa* comprenant près de 100 sous espèces est lui-même subdivisé en six sous-groupes. L'espèce *Pseudomonas aeruginosa* représente quantitativement à elle seule environ 90% des bactéries de ce groupe isolées en clinique humaine et est l'espèce type la plus importante du genre *Pseudomonas*. *P. aeruginosa*, espèce pigmentée, est l'espèce la plus connue et la plus pathogène du genre *Pseudomonas*.

Avec 6,3 millions de paires de bases, *Pseudomonas aeruginosa* est en possession d'un des plus grands génomes bactériens connus et est celui qui contient la plus grande proportion de gènes de régulation et de gènes impliqués dans le catabolisme, le transport ou les systèmes d'efflux des substances organiques. La taille et la complexité de ce génome, la fréquence des mutations, la capacité d'accepter les transferts horizontaux de matériel génétique via des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons) permettent d'expliquer le caractère évolutif de cette espèce bactérienne ainsi que ses capacités d'adaptation à divers types d'environnements ou d'acquisition de résistance à une grande variété d'antibiotiques.(17)

b) Ecologie

Pseudomonas aeruginosa est un germe hydrotellurique, que l'on retrouve essentiellement dans les environnements humides. C'est une bactérie ubiquitaire et résistante dans l'environnement, répandue dans les eaux polluées ou non, les sols humides et les végétaux où elle vit à l'état saprophyte.

Tous les réservoirs d'eau en milieu communautaire notamment le milieu hospitalier peuvent être source de contamination (siphons d'éviers, chasses d'eau, piscines, humidificateurs, nébulisateurs...).

Étant sensible à la dessiccation, *P. aeruginosa* possède une grande capacité d'adaptation nutritionnelle et métabolique qui lui permet de survivre dans un environnement hostile en utilisant une grande variété de substrats comme source de carbone. Il élabore de nombreux produits métaboliques grâce auxquels il a la possibilité d'assurer des fonctions utiles comme la décontamination des sols, la protection des plantes, la sécrétion d'antibiotiques ; cependant il peut également jouer un rôle néfaste comme agent pathogène opportuniste.

Il peut être transitoirement présent chez l'homme et les animaux, au niveau du tractus digestif, de la peau (plis cutanés humides), du conduit auditif externe ou du nasopharynx. (17)

c) Colonisation et facteurs d'émergences

Chez l'homme, la colonisation précède l'infection. La plupart des colonisations-infections ont pour origine la flore endogène des patients. Or *P. aeruginosa* est un commensal peu fréquent chez l'homme, retrouvé notamment chez 4 à 10 % des patients hospitalisés, les principaux sites de portage étant le tube digestif, les voies aériennes supérieures mais aussi la peau.

La colonisation a donc principalement une origine exogène, notamment en milieu de soins. L'humidité de surfaces et la présence de matières organiques vont permettre la multiplication de *P. aeruginosa*, qui dans des conditions favorables, a la possibilité de persister et de se multiplier sur tous les équipements hospitaliers : surfaces inertes comme les lavabos, robinets, siphons ou humidificateurs mais aussi antiseptiques (ammoniums quaternaires, chlorexidine), pommades, savons, collyres.

Enfin la transmission croisée est le plus souvent manuportée par le personnel soignant soit directement de patient à patient soit indirectement à partir de surfaces inertes préalablement contaminées.

La colonisation évolue en infection lorsqu'il existe une forte charge bactérienne et/ou une forte expression des facteurs de virulence et/ou lors d'une diminution des défenses immunitaires de l'organisme. *P. aeruginosa* est de nature très sensible à la phagocytose notamment par les polynucléaires neutrophiles, ainsi les neutropénies et autres déficits de l'immunité cellulaire sont des facteurs favorisants et des facteurs de gravité.

P. aeruginosa possède un grand nombre de facteurs de virulence qui lui permettent de contourner aisément les défenses de l'hôte, de favoriser la colonisation puis le développement de l'infection.

Ces facteurs permettent notamment l'adhérence de la bactérie, sa multiplication, sa persistance dans un environnement hostile, la formation de biofilms, mais aussi la sécrétion d'enzymes et de toxines responsables des lésions tissulaires.

Ces facteurs sont impliqués dans deux grands cadres:

- les infections aiguës: la bactérie exprime l'ensemble de ses facteurs de virulence, particulièrement ceux favorisant l'invasion tissulaire et la cytotoxicité;
- les colonisations ou infections chroniques: la bactérie cherche à s'installer durablement et à échapper au système immunitaire de l'hôte.

Ces mécanismes sont harmonisés et modulés par l'expression des gènes bactériens en adaptation aux conditions environnementales.

Tous ces éléments mènent à la pathogénicité, sans qu'aucun d'entre eux ne soit décisif dans le processus pathogène. Leur mécanisme d'action sera développé par la suite. (17)

Le caractère épidémique d'un clone dépendra d'une part de ses propriétés intrinsèques, notamment ses capacités d'adhésion, et d'autre part de la pression de sélection exercée par les antibiotiques. En effet, *P. aeruginosa* possède une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques mais aussi une capacité à acquérir de nombreux mécanismes de résistance.

La prescription d'une antibiothérapie est l'un des principaux facteurs d'émergence de *P. aeruginosa*. Cette antibiothérapie qu'elle soit probabiliste ou documentée, peut ne pas être active sur *P. aeruginosa*, et conduire à sa sélection en éliminant les espèces sensibles.

Elle peut également utiliser des antibiotiques qui sont habituellement actifs sur des souches sensibles de *P. aeruginosa* et être susceptible de créer des résistances acquises qui sont très fréquentes dans cette espèce, surtout si l'antibiothérapie est administrée de façon inappropriée (durée, posologie, diffusion...).(17,25)

2) Virulence

a) Facteurs de virulence

Pseudomonas. aeruginosa possède un véritable arsenal de facteurs de virulence détaillé dans la figure 4.

Il possède un flagelle qui lui assure une bonne mobilité mais aussi des pili qui sont responsables de l'adhérence. Les pili de type IV sont les plus anciennement connus mais il existe aussi d'autres pili; des fimbriae codés par des clusters de gènes appelés *cupA*, *cupB*, *cupC*.

Parmi les métabolites secondaires on retrouve les sidérophores qui vont capter le fer (dont la pyoverdine), mais aussi le pigment pyocyanine cytostatique.

Concernant les substances sécrétées on retrouve un grand nombre de toxines et d'enzymes de dégradation (ex: protéases facilitant l'invasion tissulaire); ces toxines et enzymes sont sécrétées par trois machineries de sécrétion.

-type I (protéase alcaline, Hasp, AprX)

-type II (élastase LasB, protéase LasA, exotoxine A, phospholipides, lipase, phosphatase alcaline, protéine de liaison de la chitine)

-type III (exoenzymes S, T, U, Y).

Ces facteurs sécrétés traversent les deux feuilletts de la membrane bactérienne grâce à des mécanismes en une ou deux étapes, selon le principe du *quorum sensing* décrit dans le paragraphe suivant.

Le système de sécrétion de type III constitue un mécanisme particulier qui permet l'injection directe des toxines dans la cellule eucaryote sur le principe d'une seringue. Ce système a donc une importance particulière pour la virulence de la bactérie.

Des souches bactériennes particulières sont dites mucoïdes et sont retrouvées particulièrement dans le cadre de la mucoviscidose; elles se caractérisent par une sécrétion d'alginate. Cette sécrétion pose des problèmes en terme de thérapeutique du fait d'une résistance accrue aux antibiotiques et aux processus de défense de l'hôte. Cette production d'alginate permet la formation d'un biofilm complexe dans lequel logent les bactéries obstruant les voies aériennes.(26)

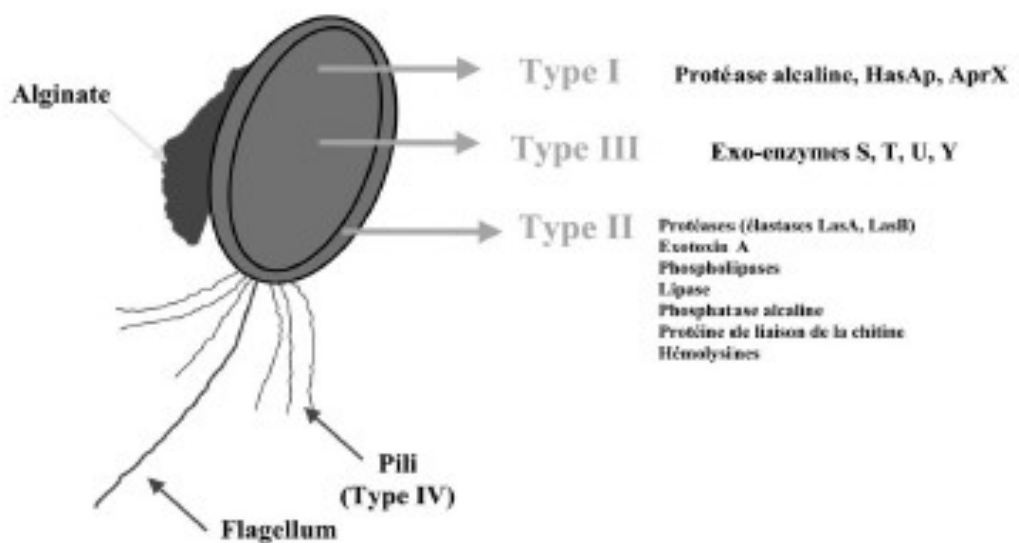
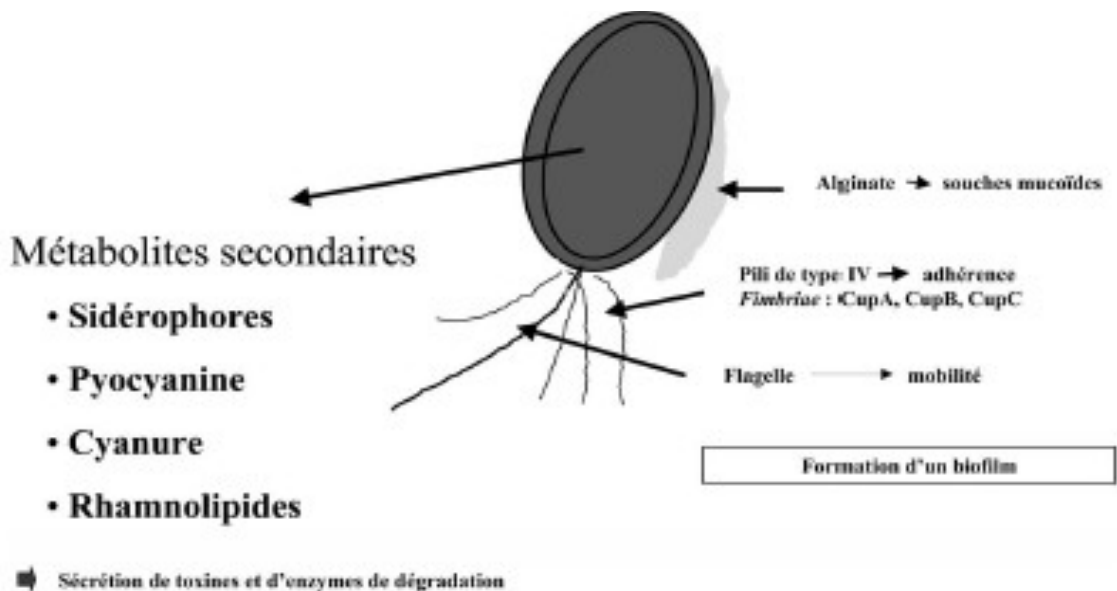


Figure 4: Les facteurs cellulaires et extracellulaires de virulence de *P. aeruginosa* (26)

b) Régulation des facteurs de virulence

L'ensemble des facteurs de virulence ne sont pas produits de façon permanente et simultanée, mais uniquement sous l'effet de régulations et de stimulations complexes. Il a été constaté que la composition du génome est relativement similaire d'une souche à l'autre (environ 90%).

C'est donc l'environnement et les conditions locales qui conditionnent l'expression préférentielle de certains gènes par la mise en place de nombreux systèmes de signalisation. La virulence de *P. aeruginosa* serait avant tout un phénomène adaptatif.

On observe deux mécanismes principaux : les systèmes de transduction de signaux à deux composants et le *quorum sensing*.

- systèmes de transduction de signaux à deux composants :

Ces systèmes sont communs à toutes les bactéries. Ils possèdent un « senseur » ancré dans la membrane plasmique qui perçoit le signal extérieur. En présence du signal le senseur s'autophosphoryle et déclenche une cascade de phosphorylations aboutissant à l'activation d'un facteur de transcription qui active l'expression d'un gène codant un facteur de virulence.

P. aeruginosa dispose d'une quantité record de ces systèmes senseurs régulateurs (une soixantaine), ce qui témoigne d'une très grande adaptabilité.

- régulation par quorum sensing :

« Quorum sensing » peut se traduire par « perception de la densité cellulaire de la population bactérienne ». Il s'agit d'un mécanisme permettant la production d'un maximum de facteurs de virulence en phase de croissance exponentielle tardive et en phase stationnaire au sein d'une population. Ce mécanisme repose sur un système de communication intercellulaire dont la molécule de signalisation est une acyl homosérine lactone (Acyl-HSL).(figure 5)

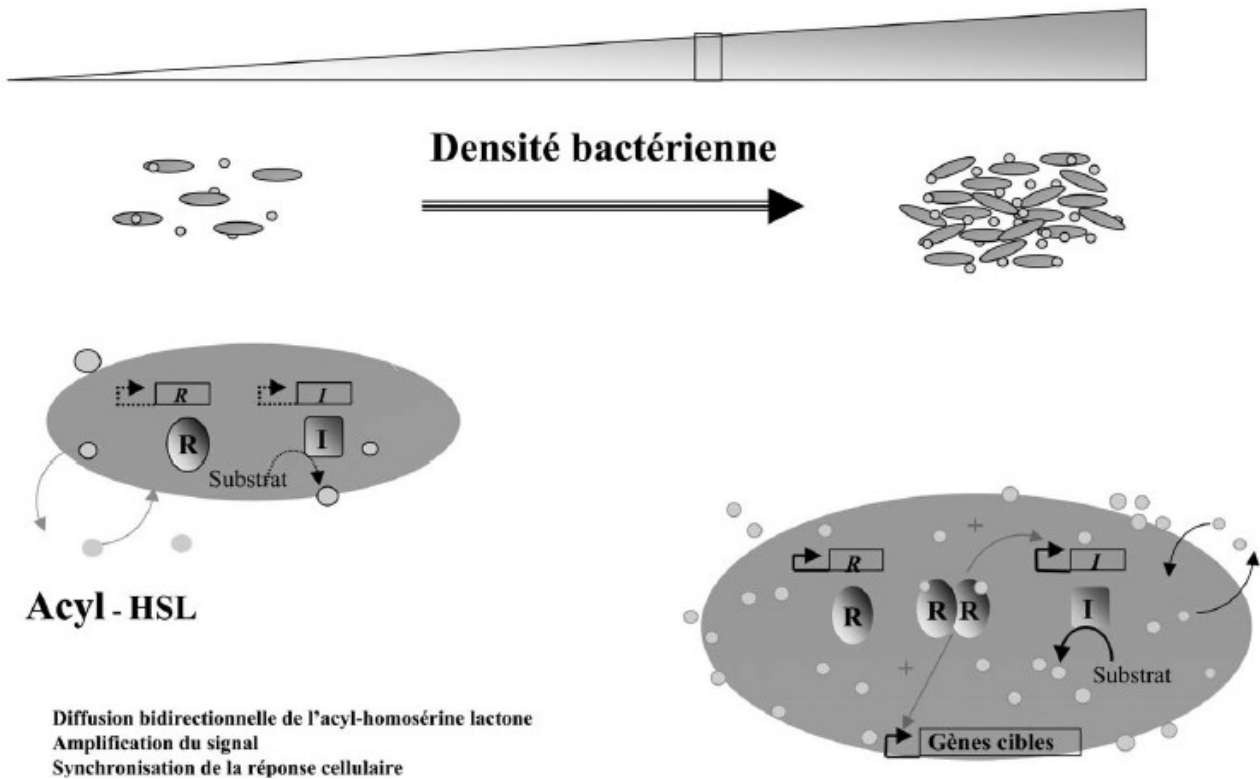


Figure 5 : Régulation de la virulence de *P. aeruginosa* par quorum sensing(26)

Ainsi, lorsque la densité bactérienne augmente, la quantité d'acyl homosérine lactone produite sous l'influence d'un gène I (Autoinducer synthetase) augmente jusqu'à atteindre un seuil déclenchant sa fixation sur une protéine régulatrice codée par un gène R (Transcriptase activator protein), le complexe entraînant l'activation ou la répression de certains gènes.

On a donc une variation de l'expression du génome de *P. aeurginosa* en fonction de la densité bactérienne. C'est un système totalement intégré qui apporte en permanence une réponse adaptée aux variations de l'environnement.

On estime que 6 à 10% du génome est régulé par le système *quorum sensing*. (26,27)

3) Résistance aux antibiotiques

Le séquençage du génome de *P. aeruginosa* a permis de mettre en évidence que 0,3% des gènes sont directement impliqués dans les mécanismes de résistance. De plus il est capable d'acquérir des grands éléments mobiles (intégrons) codant pour des mécanismes de résistance provenant d'autres bactéries.

Son maintien dans de nombreux habitats aquatiques potentiellement contaminés par des antibiotiques (d'origine naturelle ou artificielle) contribue aussi à la formation de réservoirs de gènes de résistance.

La bactérie infecte rarement des tissus sains mais envahit aisément tous les tissus où les défenses sont compromises.(28)

Pseudomonas aeruginosa possède une résistance intrinsèque qui est basé sur une AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique) β lactamase, une pompe à efflux, associée à une faible perméabilité membranaire.

Il a de plus une capacité à acquérir d'autres mécanismes de résistance à plusieurs groupes d'agents antimicrobiens fréquemment utilisés (β -lactamines, aminosides, fluoroquinolones).

On va pouvoir retrouver presque tous les mécanismes connus de la résistance aux antimicrobiens :

- dépression de la céphalosporinase AMPc chromosomique
- production de plasmide ou intégron médiateur de β lactamases de différentes classes moléculaires
- diminution de la perméabilité de la membrane externe (perte de la protéine porine OprD)
- surexpression de systèmes d'efflux actifs avec profils de substrats larges
- synthèse d'enzymes modificatrices
- modifications structurelles des topoisomérases II et IV

Ces mécanismes pourront être présents simultanément chez une même souche bactérienne donnant lieu à des phénotypes multirésistants. Les principaux mécanismes de résistances sont résumés dans le tableau IV.

a) Résistance aux β -lactames

La résistance naturelle, liée à la présence d'une céphalosporinase chromosomique, va toucher dans la classe des β -lactamines les molécules suivantes :

-la pénicilline G, les aminopénicillines (même si adjonction d'inhibiteurs de β -lactamases)

-les céphalosporines de classe 1 et 2

Ensuite on aura l'acquisition de mécanismes de résistance supplémentaires; ces mécanismes auront la possibilité de coexister dans une même souche bactérienne.

Concernant la souche sensible (sauvage) on aura une susceptibilité envers les carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline), les ureidopénicillines mais aussi certaines céphalosporines de troisième génération ainsi que la totalité des céphalosporines de quatrième génération.

Ensuite dans les différents phénotypes de résistance on retrouve:

-le phénotype de base: « résistance à la carbénicilline intrinsèque » avec comme impact l'augmentation de quatre à huit fois la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de la plupart des β -lactamines; on y inclut le meropénème mais pas l'imipénème.

La cause de l'augmentation des CMI vient de la faible perméabilité de la membrane externe avec activation ou dérégulation des systèmes d'efflux.

-le deuxième phénotype présente une résistance à tous les β -lactamines sauf céphèmes (céfépime et cefpirome) et carbapénèmes par sécrétion de β -lactamases à spectre étendu.

L'ampleur de cette résistance peut être antibiotique dépendante et est causée par la dérégulation de l'AMPc β -lactamase.

-le troisième phénotype se caractérise par une résistance à toutes les pénicillines (en particulier la ticarcilline, l'azlocilline, et la pipéracilline).

Il résulte d'une production d'oxacillinases. Ces oxacillinases à spectre étroit déterminent la résistance aux carboxypénicillines et ureidopénicillines mais n'ont pas d'impact sur les céphalosporines à large spectre (moxalactam) ou les monobactams (aztréonam).

-le quatrième phénotype se caractérise par une augmentation de la CMI aux carbapénèmes.

Il n'y a pas de résistance concernant les autres β -lactamines; en effet elles ne sont pas affectées par la diminution de la porine OprD qui est spécifique aux carbapénèmes.

-les autres phénotypes sont notamment déterminés par la production de plasmides ou d'intégrons qui codent pour des β -lactamases à spectre large de différentes classes moléculaires.

- Production de β -lactamases

Il s'agit du principal mécanisme de résistance acquis. Les enzymes agissent en rompant la liaison amide du noyau β -lactame ce qui empêche l'action de la molécule.

Il existe quatre classes de β -lactamases, leur action est basée sur une sérine:

-classe A: on y retrouve les carbénicillases avec comme substrat les carboxypenicillines, les ureidopenicillines mais aussi les β -lactamases à spectres élargis qui ont les mêmes substrats avec en supplément une résistance aux céphalosporines à large spectre ainsi que l'aztréonam.

-classe B: il s'agit des métallo β -lactamases qui nécessitent la présence d'un atome de zinc; cela détermine une résistance à tous les β -lactamines, seul les monobactams ne sont pas influencés.

Il n'y a pas d'inhibition possible avec les inhibiteurs de β -lactamases en revanche on peut utiliser des chélateurs d'ion bivalents.

-classe C : elle correspond à une hyperproduction de céphalosporinases.

-classe D : elle présente une résistance aux carboxypenicillines et aux ureidopenicillines. Il s'agit des oxacillinases.

Si la ceftazidime est hydrolysée on sera alors en présence d'une oxacillinase à spectre étendu.

- Efflux actif

Pseudomonas aeruginosa possède une faible perméabilité de sa membrane externe en raison de la présence de protéines de masse moléculaire élevée.

Ces protéines sont capables d'agir en tant que composants des systèmes d'efflux actifs avec une large spécificité de substrats.

Le niveau de résistance inhérent à *P. aeruginosa* est dans une large mesure déterminé par l'interaction entre une faible perméabilité de la membrane et l'efflux d'agents antimicrobiens.

Le mécanisme d'efflux est un mécanisme non enzymatique médié par quatre systèmes d'efflux contenant 3 composants génétiquement différents.

Le premier est une pompe énergie-dépendante placée sur la membrane cytoplasmique possédant une large spécificité de substrats; le second est une protéine de membrane externe fermée et enfin le troisième est placé dans l'espace périplasmique et relie les deux autres.

- Changement de perméabilité de membrane externe

Il s'agit de la perte de la porine OprD, cette protéine forme un canal qui permet l'entrée d'acides aminés et des carbapénèmes en revanche elle ne laisse pas passer les autres β -lactamines.

La perte de la porine OprD détermine la résistance aux carbapénèmes que dans le cas où il y a l'expression chromosomique de l'AMPc β -lactamase.

Il existe donc une étroite coopération entre ces deux mécanismes.

- Altération de la cible des β -lactamines

Ce mécanisme est le plus rare, il consiste en une modification des Protéines Liant les Pénicillines (PLP) qui sont la cible de l'antibiotique.

b) Résistance aux aminoglycosides

Le mécanisme majeur est une modification enzymatique; ces enzymes permettent de fixer un groupement phosphate, un radical acétyl ou bien encore adényl à la molécule antibiotique. Cette fixation entraîne une diminution de l'affinité de l'antibiotique modifié à la cible dans la cellule bactérienne.

Ce mécanisme détermine la résistance à la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine.

Il y a aussi la perte de perméabilité de la membrane externe qui est un caractère de résistance à tous les aminosides et est souvent associé avec une accumulation d'aminoglycosides réduits.

Le système d'efflux actif à trois composants est rarement retrouvé de même que la méthylation de l'ARN 16S qui entraîne une modification de la cible.

Enfin il a été révélé que quatre gènes de *Pseudomonas aeruginosa* sont impliqués dans une augmentation progressive de la CMI des aminoglycosides.

c) Résistance aux fluoroquinolones

Il existe deux grands mécanismes:

-en premier lieu une modification de la cible principale qui est la topoisomérase II par mutations ponctuelles; il y a synthèse de topoisomérase II avec une liaison de faible affinité à la molécule quinolones. Il y a aussi une modification possible de la cible secondaire, la topoisomérase IV par mutations ponctuelles.

-ensuite les quatre systèmes d'efflux décrits précédemment, les fluoroquinolones étant des substrats universels pour chacun.

L'accumulation de ces deux mécanismes de résistance déterminera un haut niveau de résistance aux fluoroquinolones. (28,29)

Antibiotics	Mécanismes																			
	Diminution de l'accumulation		Enzymes inactivants							Modification de la cible										
	Perte de OprD	Efflux actif		β-lactamases			Enzymes modifiant les aminoglycosides*				Mutations	Méthylation ribosomale								
		MexAB	MexCD	MexEF	MexXY	MexGH	MexVW	Céphalosporinase (surexpression)	Pénicillinasés à spectre étroit	Oxacillinasés à spectre élargi	β-lactamases à spectre élargi	Métallo-β-lactamases	AAC(3)-I	AAC(3)-II	AAC(6')-I	AAC(6')-II	ANT(2')-I			
β-lactames																				
Pénicillines		+	+	+				+	+	+	+	+								
Céphalosporines			+						(+)	(+)	+	+								
Aztréonam			+	+				+	(+)	■	+									
Imipénème		+																		+
Méropénème		(+)	+					+												+
Aminoglycosides														GEN	GEN	NET	NET	GEN	GEN	
														NET	NET	TOB	TOB	NET	TOB	
														TOB	TOB	AMK	TOB			+
Fluoroquinolones		+	+	+	+	+	+													+

* GEN : gentamicine ; NET : nétilmicine ; TOB : tobramcyne ; AMK: amikacine.

Tableau IV : Principaux mécanismes de résistance vis-à-vis des antibiotiques recommandés dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

(28)

4) Identification bactériologique de *Pseudomonas aeruginosa*

Lors d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* il existe peu de caractéristiques spécifiques qui permettent une orientation clinique d'emblée.

Pseudomonas aeruginosa peut être isolé à partir de sécrétions bronchiques dans le cadre de la mucoviscidose (lavage bronchoalvéolaire, aspiration trachéale, expectorations).

En règle générale on effectue un recueil des crachats spontanément émis (ECBC) ou si besoin à l'aide d'une séance de kinésithérapie ou après expectoration induite par nébulisation de sérum hypersalée. Cependant certaines personnes notamment les jeunes enfants n'en sont pas capables; on utilise donc d'autres techniques de prélèvement, notamment par sonde pharyngée ou lavage bronchoalvéolaire (LBA).

Malheureusement le LBA est un examen invasif nécessitant une sédation ou une anesthésie générale. Il reste le prélèvement de référence, permettant de limiter la contamination par les sécrétions oropharyngées. L'idéal est d'effectuer plusieurs prélèvements dans différents territoires pulmonaires.

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif en forme de fin bâtonnet de 1 à 3µm de long et 0,5 à 1µm de large, il est mobile grâce à son flagelle polaire.

Concernant la culture, cette espèce peut être cultivée en aérobiose sur un milieu usuel non enrichi, à une température de 37°C ainsi qu'à 42°C. On peut aussi utiliser des milieux sélectifs comme le milieu au cétrimide en cas de recherche spécifique sur des prélèvements polymicrobiens.

Les colonies sont habituellement plates et extensives à bord dentelés et possédant un aspect irisé métallique.

Chez les patients atteints de mucoviscidose des colonies lisses, gélatineuses, naines ou muqueuses sont également possibles.

Les variants à petites colonies généralement plus résistant aux antibiotiques ont une croissance lente.

Lors d'une culture sur milieu nutritif *Pseudomonas aeruginosa* présente une couleur caractéristique de type seringa qui est due à la présence de deux pigments:

-la pyocyanine: pigment bleu hydrosoluble spécifique de *Pseudomonas aeruginosa*;

-la pyoverdine: pigment jaune-vert fluorescent commun à *Pseudomonas aeruginosa* et aux deux autres espèces du groupe fluorescens.

Il existe aussi des souches apigmentées qui concernent 5 à 10% des patients mucoviscidosiques et de rares souches exprimant un pigment rouge (pyorubrine) ou brun-noir (pyomélanine).

L'identification d'espèce peut reposer sur une identification biochimique (galeries manuelles ou automates) ou par spectrométrie de masse.

Chez le patient mucoviscidosique il existe des critères de diagnostics spécifiques; chez ces patients il est nécessaire de dépister précocement et avec une grande sensibilité une primocolonisation, puis de différencier la colonisation du passage à l'infection chronique.

On procède donc chez ces patients à un examen bactériologique non invasif des sécrétions bronchopulmonaires (expectoration profonde ou aspiration pharyngée après un effort de toux ou une séance de kinésithérapie) ceci est effectué mensuellement ou tous les deux mois.

Pour ces patients il est recommandé d'utiliser systématiquement un milieu sélectif en parallèle des milieux non enrichis. Il a été observé que le milieu Mac Conkey semble garantir une meilleure sensibilité que le milieu au cétrimide qui pourrait inhiber la croissance de certaines souches. Les cultures nécessitent d'être incubées 96 heures en raison de la possibilité de croissance retardée de certains phénotypes.

On signale la présence de *Pseudomonas aeruginosa* à partir de 10^2 unités formant colonies (UFC)/ml et l'aspect des souches (mucoïdes, naines) doit être décrit.

On définit cinq stades pour la prévention et le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose, stades définis selon la classification de Lee:

-l'absence de colonisation;

-la colonisation initiale;

-la colonisation sporadique, avec présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans moins de 50% des cultures;

-la colonisation/ infection chronique avec présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans plus de 50% des cultures;

-l'exacerbation qui repose essentiellement sur des critères diagnostiques cliniques.

Il y aura néanmoins des difficultés à différencier les colonisations chroniques et les infections. On se repose donc essentiellement sur la densité microbienne; le seuil de 10^5 UFC/ml dans un lavage bronchoalvéolaire peut orienter vers l'infection.

On peut aussi rechercher la présence d'anticorps non protecteurs par méthode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (Elisa) ou par une contre-immunoélectrophorèse mettant en évidence des arcs de précipitations (précipitines). Ces techniques sont proposées par certaines équipes pour le dépistage initial de la primocolonisation ou pour l'aide au diagnostic de l'infection chronique grâce à la cinétique des anticorps ou au nombre d'arcs de précipitation mais ces techniques sont actuellement de plus en plus rarement employées en France.

Dès lors que des souches sont mises en évidence dans les prélèvements un antibiogramme est effectué pour les différents morphotypes. Cet antibiogramme est effectué selon les recommandations du comité français de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) et de l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

En première intention les antibiotiques à tester servent à l'orientation thérapeutique, on utilise pour cela la liste standard (tableau V), cette liste peut être complétée si le biologiste le juge nécessaire en utilisant les antibiotiques de la liste complémentaire qui est constituée des antibiotiques plus spécifiquement utilisés vis à vis des souches multirésistantes, ceci dans le but d'avoir une surveillance épidémiologique de la résistance acquise ou pour aider à l'interprétation des résultats de l'antibiogramme.

Principaux antibiotiques disponibles		
Résistance naturelle	Antibiotiques habituellement actifs	
	Liste standard*	Liste complémentaire*
Pénicillines G, A, M Céphalosporines de 1 ^{er} et de 2 ^{eme} génération, oxymino-céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone, céfuroxime), céphalosporines orales à large spectre Ertapénème Cyclines incluant la tigécycline Macrolides Kanamycine Quinolones anciennes Rifampicine Chloramphénicol Triméthoprim Cotrimoxazole Glycopeptides Acide fusidique	Ticarcilline Ticarcilline/acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline/tazobactam Ceftazidime Céfépime Imipénème, méropénème Aztréonam Gentamicine Tobramycine Amikacine Ciprofloxacine	Doripénème Colistine Nétilmicine Lévofloxacine Fosfomycine
*Listes recommandées par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie pour la réalisation d'un antibiogramme.		

Tableau V: Antibiotiques actifs et résistance naturelle chez *Pseudomonas aeruginosa*(30)

En cas d'infection sévère, la détermination de la CMI permet d'adapter la dose et le rythme d'administration.

Cependant malgré ces différents antibiogrammes, ceux-ci restent de mauvais prédicteurs de l'efficacité clinique des antibiotiques dans l'infection bronchique chronique de la mucoviscidose. En effet l'antibiogramme est fondé sur la culture d'un inoculum bactérien de faible volume qui ne représente pas forcément l'ensemble des souches de *Pseudomonas aeruginosa* présentes dans les voies aériennes du patient.

Le choix de l'antibiothérapie est donc en général orienté en fonction des différents traitements administrés auparavant au patient et de leurs efficacités observées. De plus en raison d'une clairance augmentée des antibiotiques chez les patients mucoviscidosiques, les posologies nécessitent d'être augmentées par rapport à celles utilisées chez d'autres patients.(2,17)

III) Prise en charge thérapeutique

1) Prise en charge par antibiothérapie

L'espérance de vie chez les patients atteints de mucoviscidose a augmenté au cours des dernières décennies en raison des progrès de la prise en charge clinique. La détection précoce et un traitement agressif des infections des voies respiratoires sont essentiels.

Les directives actuelles recommandent la combinaison de différentes modalités d'administration (par inhalation, par voie orale et intraveineuse).

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* est associée à une morbidité et une mortalité accrue, cependant compte tenu de l'absence de données sur la prophylaxie contre *Pseudomonas* et le risque potentiel de toxicité médicamenteuse ainsi que le développement de la résistance, la prophylaxie médicamenteuse dans ce cadre là n'est pas recommandée.

Il est nécessaire de détecter très tôt la colonisation des voies respiratoires par *Pseudomonas aeruginosa*. Le premier isolat est en général un phénotype non mucoïde qui est sensible à la plupart des traitements anti-*Pseudomonas*. De plus le patient n'a généralement pas un grand nombre de colonies. Par conséquent, l'élimination doit être tentée avant que la réponse immunitaire ne soit activée et que l'infection ne devienne chronique.

Lors de la primocolonisation, la conférence de consensus française de 2002 recommandait une association de deux antibiotiques bactéricides par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours; depuis les protocoles associant aérosols et antibiotiques per os ont bien démontré leurs efficacités et sont largement utilisés comme le préconise le consensus espagnol 2009. La principale stratégie consiste donc en l'association de la ciprofloxacine orale (15 à 20 mg / kg / 12 heures x 21 jours) et de la tobramycine inhalée (300 mg, 2 fois par jour pour les enfants de plus de 6 ans; 80 mg 2 fois par jour pour les enfants de moins de 6 ans) ou de la colistine inhalée (1-3 millions d'unité, 2 fois par jour), ceci même si les signes cliniques sont absents.

Si la positivité de la culture persiste après un mois, la thérapie d'inhalation peut être maintenue et un nouveau cycle de la ciprofloxacine orale peut être démarré (21 jours ou 30 jours). Enfin si les cultures ne deviennent pas négatives après un mois ou deux mois, un nouveau cycle de 14 jours d'antibiotique par voie intraveineuse peut être débuté.

À ce stade, si les cultures positives persistent, le patient doit être considéré comme atteint d'une infection chronique.

Le traitement doit être interrompu chez les patients dont les cultures sont négatives après 6-12 mois de traitement par inhalation.

Les dernières recommandations de la nouvelle version du consensus espagnol de 2009 conseillent un traitement précoce de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* avec des antibiotiques inhalés, par exemple colistiméthate sodique 3 à 6 mois, ou tobramycine inhalée 28 jours, ou l'aztréonam inhalé 1 à 3 cycles avec ciprofloxacine orale pendant 2-3 semaines.

Si les cultures positives persistent, le même régime doit être administré, ou le traitement doit être commuté sur un nouveau régime (ciprofloxacine combinée avec un antibiotique inhalé qui n'est pas utilisé pendant le premier cycle).

L'infection chronique est définie comme la persistance de cultures en continu positives ou ≥ 3 cultures positives 1 mois d'intervalle sur 6 mois chez un patient cliniquement stable.

A ce stade le traitement consiste à limiter l'inoculum bactérien espaçant ainsi les exacerbations et ralentissant la dégradation fonctionnelle respiratoire. Le traitement permet ainsi de réduire la morbidité et la mortalité.

Le 28 jours / 28 jours hors cycles d'antibiotiques inhalés notamment la tobramycine mais aussi la colistine et l'aztréonam a été mis en place pour éviter la résistance bactérienne accrue, bien que la fonction pulmonaire diminue dans de nombreux cas à la fin du cycle éteint. Par conséquent, il peut être avantageux d'utiliser un autre traitement continu avec deux antibiotiques.

En cas d'atteinte pulmonaire modérée on peut associer la ciprofloxacine per os pendant 3 à 4 semaines.

Cependant lors d'exacerbations, il convient de traiter rapidement. On utilise en premier lieu une antibiothérapie probabiliste en se basant sur l'antibiogramme de la souche isolée lors du dernier prélèvement puis ensuite le traitement est adapté après 48h selon l'antibiogramme du nouveau prélèvement.

Une bithérapie par voie intraveineuse associant deux antibiotiques de mécanismes d'action différents est prescrit à forte posologie. Généralement on utilise l'association aminosides et β -lactamines durant 14 jours (10 à 21 jours) pour leur activité bactéricide et pour la synergie.(31)

L'ensemble des antibiotiques disponibles sont présentés dans les tableaux VI et VII.

Formulation du médicament / Dispositif nom commercial	Dose et Posologie
-Aztréonam lysine HNE (Cayston [®])	75 mg TID (cycles ON-OFF)
La colistine HNE	
Colomycin [®]	2.000.000 UI BID / TID
Promixin [®]	1.000.000 UI BID
-Colistine IP (Colobreathe [®])	1.662.500 UI BID
-Tobramycine HNE	300 mg bid (cycles ON-OFF)
TOBI [®]	
Bramitob [®]	
Tobramycine IP (TOBI Podhaler [®])	112 mg bid (on-off) cycles (capsules Quatre, 28 mg)

Remarque: cycle 28 jours / 28 jours « off ».

Tableau VI :Antibiotiques inhalés anti- *Pseudomonas aeruginosa* commercialisés (31)

**Formulation du médicament/ Nom de marque Dose et Posologie
nom commercial**

B-lactamines

-Ticarcilline (± acide clavulanique)	Ticarpén® Claventin®	300-500 mg/kg/j en 3 prises
-Pipéracilline (± tazobactam)	Pipéracilline® Tazocilline®	300 mg/kg/j en 3 prises
-Ceftazidime	Fortum®	200-250 mg/kg/j en 3 prises (max 12g /j ou en perfusion continue)
-Aztréonam	Azactam®	150-200 mg/kg/j en 3 prises
-Imipénème	Tiénam®	(max 12g/j) 75-100 mg/kg/j (max 4g/j)

Aminosides

-Tobramycine	Nebcine®	10-12 mg/kg/j en 1 prise
-Amikacine	Amiklin®	30 mg/kg/j en 1 prise

Quinolones

-Ciprofloxacine	Ciflox®	20 mg/kg/j en IV ou 40mg/kg/j (max 1500mg/j) per os en 2 à 3 prises
-----------------	---------	---

Colistine	Colimycine®	0,1-0,16 millions d'unités/kg/j en 2 à 3 prises
------------------	-------------	--

**Tableau VII :Principaux antibiotiques anti-*Pseudomonas aeruginosa* utilisés
par voie intraveineuse (32)**

a) Aminoglycosides

Cette famille d'antibiotiques possède une activité bactéricide concentration dépendante contre les micro-organismes à Gram négatifs. Ils fonctionnent en perturbant la synthèse des protéines de liaison des ribosomes bactériens 30S de manière irréversible conduisant ainsi à des modifications de la perméabilité de la membrane cellulaire entraînant la rupture progressive de l'enveloppe cellulaire puis éventuellement la mort cellulaire.

Les molécules de référence utiles dans la mucoviscidose sont l'amikacine et la tobramycine.

La tobramycine possède une plus grande vitesse de bactéricidie.

En administration intraveineuse l'objectif est d'atteindre très vite un taux sérique élevé en une administration unique quotidienne par perfusion lente de 30 minutes afin d'obtenir une bactéricidie concentration dépendante et de limiter la résistance adaptative de *Pseudomonas aeruginosa*.

Il faut viser un taux au pic qui soit au moins dix fois supérieur à la CMI.

Lors de la réinjection 24h plus tard il faut effectuer un dosage du taux sérique résiduel pour vérifier que le produit a correctement été éliminé ceci pour limiter la toxicité rénale et auditive des produits.

Chez les patients atteints de mucoviscidose il y a augmentation du volume de distribution et diminution de la demi-vie des produits, de plus chez ces patients les infections présentent souvent un niveau élevé de résistance d'où la nécessité d'un suivi rapproché du taux sérique afin d'adapter au mieux le rythme d'administration et la posologie.

On peut donc proposer pour la tobramycine une dose d'environ 6 à 7 mg/kg qui donne 20 à 30 mg/L au pic, et pour l'amikacine une dose d'environ 25mg/kg avec au pic 60 à 80 mg/L.

Concernant la tobramycine, il s'agit du premier aminoglycoside conçu pour l'administration par aérosol, il améliore la liaison au site de l'infection conduisant à des niveaux de principe actif au sein des crachats qui sont mille fois supérieurs au concentration sérique.

Les expectorations sont capables d'inhiber l'activité des aminoglycosides inhalés, notamment grâce à des constituants tels que la mucine, les glycoprotéines, l'ADN libre des cellules eucaryotes ou bactériennes. Il y a donc nécessité d'obtenir une concentration dans les crachats correspondant à dix fois la concentration minimale inhibitrice.

Une étude contrôlée a rapporté qu'après le troisième cycle de traitement actif de tobramycine à un niveau quinze fois supérieur à la CMI, *Pseudomonas aeruginosa* était éradiqué chez 89% des patients.

Cependant *Pseudomonas aeruginosa* possède des mécanismes de résistance de type modification enzymatique, diminution de la perméabilité de sa membrane externe (le plus fréquent).

On voit donc apparaître une augmentation de sa résistance aux aminoglycosides.

De plus la bactérie se développe sur un biofilm; la CMI et la concentration minimale bactéricide peuvent être 100 à 1000 fois plus importantes pour un vieux biofilm alors qu'un jeune biofilm est moins résistant.

Concernant l'administration de tobramycine inhalée, les premières solutions étaient de la tobramycine par voie parentérale puis des solutions de tobramycine pour inhalation spécifique (TIS). De nombreux essais ont été nécessaires pour évaluer les doses, les intervalles de dosages et les dispositifs d'administration de la molécule.

Sous forme d'ampoule, la dose à administrer est de 300 mg deux fois par jour à un intervalle de 12h (minimum 6h), la dose est administrée indépendamment du poids et de l'âge du patient; cependant il n'y a pas d'étude concernant les enfants de moins de 6 ans.

La tolérance est bonne, la fonction pulmonaire est améliorée, la densité de *Pseudomonas aeruginosa* diminue dans les expectorations et enfin le risque d'hospitalisation est plus faible.

En général on part sur une alternance de 4 semaines de traitement et 4 semaines de période « off ».

Concernant les effets indésirables il y a possibilité de bronchospasmes qui nécessitent, si c'est le cas d'administrer avant la dose de tobramycine un bronchodilatateur pour contrer cet effet indésirable.

On peut aussi observer des pharyngites, une augmentation de l'incidence des acouphènes mais aussi une possible altération de la voix.

Récemment il a été développé les particules Pulmosphère TM qui permettent une inhalation de poudre de tobramycine (TIP). Cette technique améliore le dépôt dans les voies respiratoires, celui-ci étant trois fois plus important.

La poudre sèche correspond à des petites particules de taille uniforme ayant une surface poreuse, ce qui leur permet de diminuer la surface de contact entre eux. Il évite la nécessité d'ajouter des particules de lactose, facilitant ainsi une plus forte dose de médicaments actifs par capsule.

La taille des particules qui est a un diamètre inférieur à 4 pm permet de s'assurer que la poudre d'aérosol ne se dépose pas au niveau de l'oropharynx et a la capacité d'atteindre les petites voies respiratoires.

En outre ce système nécessite peu de débit inspiratoire et un temps d'administration court.

Pulmosphère TM est donc avantageux pour les patients plus jeunes et dont la fonction pulmonaire est compromise; il présente aussi une facilité d'utilisation qui améliore la vie des patients mais aussi leur observance.

Il est administré à raison de 118mg deux fois par jour c'est à dire quatre gélules de 28mg deux fois par jour selon le même schéma que la tobramycine inhalée.

Au niveau des effets indésirables, la toux est plus fréquente avec la forme poudre mais semble s'atténuer avec les cycles successifs.

b) Colimycine

La colimycine fait partie de la famille des polymyxines. Il s'agit d'agents cationiques qui se fixent sur la membrane anionique externe des bactéries, produisant un effet détergent de l'intégrité de cette membrane. La colimycine a une haute affinité pour la partie lipidique des lipopolysaccharides et déplace préférentiellement le magnésium et le calcium de la partie cationique des sites, entraînant des pertes de cytoplasme. La rupture de l'intégrité de la membrane permet une meilleure sensibilité des bactéries aux autres antibiotiques et ceci même si la bactérie est initialement résistante à ces antibiotiques, du fait de la synergie d'action.

La colimycine est un antibiotique bactéricide, temps dépendant, ayant une action uniquement sur les bacilles à Gram négatif et exerçant un effet post antibiotique de durée variable. De plus elle aurait aussi des propriétés antitoxines.

De part son mécanisme d'action la colimycine ne doit jamais être utilisée en monothérapie.

Concernant la CMI, elle a été établie par l'EUCAST; pour *Pseudomonas aeruginosa* la bactérie est sensible pour une concentration inférieure ou égale à 4 mg/L et sera résistante au delà.(33)

La colimycine a été abandonnée temporairement au début des années 80 du fait d'une forte incidence de néphrotoxicité.

La molécule est redevenue d'actualité en raison de l'augmentation des résistances des bactéries.

En administration parentérale, l'élimination est rénale. Les problèmes de cette molécule sont la toxicité rénale et la toxicité neurologique (vertiges, étourdissements, picotements, incoordination, perte d'équilibre, faiblesse musculaire)

Pour la toxicité neurologique, elle est généralement assez modérée et bien tolérée, de plus elle est résolutive à l'arrêt du traitement ce qui n'est pas le cas de la toxicité rénale.

L'atteinte rénale entraînera une augmentation de l'urée et de la créatinine; il faudra éviter d'associer la molécule avec d'autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Par voie parentérale, pour les enfants de moins de 60kg, on ira de 50000 à 75000 unités/kg/j en trois prises et pour les adultes 75000 unités/kg/j avec une dose standard (>60kg) de 2 MU (Millions d'unités) trois fois par jour.

En nébulisation pour les enfants de moins de 2 ans, une posologie de 1 MU deux fois par jour et pour les plus de 2 ans une posologie de 2 MU deux fois par jour est recommandée. Les effets indésirables seront différents par cette voie: on retrouvera des effets locaux tels que une bronchoconstriction, une hypersensibilité, une irritation locale et une apnée.

Il reste quand même une possibilité de toxicité rénale chez les sujets sensibles même s'il s'agit d'une forme inhalée.

La colimycine est en général associée à la ciprofloxacine par voie orale.(31)

Dans le cadre de la mucoviscidose, la colimycine peut aussi être utilisée par voie inhalée sous forme de poudre sèche: Colistimethate de sodium (Colobreathe), cette forme remplace la forme inhalée, offrant des avantages aux patients de par sa facilité de prise.

On l'utilise deux fois par jour avec un intervalle de 12 heures entre chaque prise. La poudre est sous forme de gélules dosées à 1 662 500 UI soit environ 125 mg de colimycine.

La première dose nécessitera une surveillance médicale. Au niveau des effets indésirables potentiels on retrouvera: un goût désagréable, un risque d'infection fongique buccale d'où la nécessité de se rincer la bouche après chaque utilisation; il y a aussi possibilité d'une toux, d'une irritation de la gorge, d'une dyspnée ou bien encore d'une dysphonie.(34)

c) β -lactamines

Les β -lactamines partagent une structure commune chimique (noyau β -lactame) ainsi qu'un mécanisme d'action commun. Elles agissent sur les protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire.

Les PLP sont des protéines ancrées dans la membrane cytoplasmique bactérienne; ce sont des enzymes impliquées dans la synthèse des peptidoglycanes. Leur inhibition conduit à un arrêt de la croissance bactérienne par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire, engendrant ainsi une activité bactéricide.

Les diverses chaînes latérales et les différents dérivés du noyau β -lactame caractérisent les différents antibiotiques β -lactamines.

Chez les β -lactamines actives sur *Pseudomonas aeruginosa*, il y a :

- ureidopénicillines et carboxypénicillines (pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique)
- céphalosporines (ceftazidime et céfépime)
- carbapénèmes (doripénème, imipénème-cilastine, méropénème)
- monobactam (aztréonam).

L'exposition aux β -lactamines est indépendante de la concentration (sauf pour les carbapénèmes) et temps-dépendant.

Parmi les β -lactamines anti-*Pseudomonas*, la première intention est l'association pipéracilline-tazobactam ou bien encore la ceftazidime pour les souches multisensibles dites « sauvages », c'est à dire celles ayant uniquement un mécanisme de résistance par efflux ou celles ayant une perte isolée de la porine OprD qui confère une résistance aux carbapénèmes.

Lors de la présence d'une pénicillinase ne touchant pas les céphalosporines de troisième génération, le choix s'orientera vers la ceftazidime, mais lorsqu'il existe une céphalosporinase hyperproduite ce sera plutôt les carbapénèmes.

Les β -lactamines doivent être utilisées à posologie maximale et si possible en perfusion continue dans les infections sévères car ce sont des antibiotiques temps dépendants.

Au niveau des effets indésirables, ils sont en général modérés; on retrouve sensiblement les mêmes pour les différentes molécules. Il y a possibilité de troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), d'allergies (rash cutané), de phlébites aux points d'injection et de céphalées.

- Pénicillines

En raison de la présence d'une β -lactamase chromosomique, les pénicillines que l'on utilisera seront toujours associées à un inhibiteur de β -lactamases.

On va trouver les associations pipéracilline-tazobactam et ticarcilline-acide clavulanique.

Ils possèdent un large spectre d'activité antimicrobienne contre les anaérobies et les aérobies gram positif et négatif y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

Ces deux molécules sont des pénicillines semi synthétiques, la pipéracilline appartient à la famille des ureidopénicillines et la ticarcilline à la famille des carboxypénicillines.

Concernant les inhibiteurs de β -lactamases, ils sont structurellement liés aux β -lactamines et ceci de manière irréversible pour inactiver les enzymes β -lactamases.

Chez les patients atteints de mucoviscidose les doses ont besoin d'être plus élevées pour atteindre un même niveau de concentration sérique par rapport aux témoins sains.

Pour la pipéracilline-tazobactam on se base sur une dose d'environ 300mg/kg/j de pipéracilline et sur une dose d'environ 600mg/kg/j pour les *Pseudomonas aeruginosa* avec des CMI plus élevées.

Pour la ticarcilline-acide clavulanique on se base sur une dose d'environ 300 à 500mg/kg/j toutes les 8h et pour les souches à CMI plus élevée une dose d'environ 110mg/kg/dose toutes les 6h.

- Céphalosporines

Les céphalosporines possèdent un large spectre d'activité antimicrobienne contre les bactéries aérobies à Gram positif et négatif mais seulement deux d'entre-elles présentent une activité anti *Pseudomonas aeruginosa*.

Les deux céphalosporines qui vont nous intéresser sont :

- la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération plus active sur *Pseudomonas aeruginosa* mais moins active sur les bactéries à Gram positif par rapport aux autres céphalosporines de troisième génération.

- la céfépime, céphalosporine de quatrième génération active contre *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres bactéries à Gram négatif mais présentant aussi une bonne activité contre les bactéries gram positif aérobies.

Concernant les posologies, différentes études ont montrées que la dose de 50mg/kg/dose toute les 6-8 heures avec un maximum de 6g/j était la plus adaptée pour la ceftazidime; elle peut cependant ne pas être suffisante pour des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées avec une CMI plus élevée.

Pour la céfépime, la dose recommandée est d'environ 50mg/kg/dose toutes les 8 heures mais en cas de *Pseudomonas aeruginosa* plus résistant, des posologies de 200 mg/kg/j, jusque 2g toutes les 6 heures peuvent être atteintes.

- Carbapénèmes

Les carbapénèmes ont un spectre antibactérien large; ils possèdent une activité conservée à l'égard des bacilles à Gram négatifs qui sont résistants aux céphalosporines de troisième génération.

On retrouve l'imipénème, le méropénème, le doripénème et l'ertapénème.

Sur les bactéries à Gram négatif les carbapénèmes agissent sur les PLP de haut poids moléculaires engendrant ainsi une activité bactéricide.

En revanche sur les bactéries à Gram positif, ils ont peu ou pas d'action sur les PLP. Les carbapénèmes possèdent un effet mixte, c'est à dire temps et concentration-dépendant contrairement aux autres β -lactamines qui sont toutes uniquement temps-dépendant.

Ces molécules ont un spectre très voisin, à l'exception de l'ertapénème qui n'a pas d'action sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur *Acinobacter baumannii*.

L'imipénème est hydrolysé par la DHP-1 rénale (Dihydropyridines), il est donc associé à la cilastine qui permet l'inhibition de cette enzyme. Les autres molécules n'ont pas cet inconvénient.

Concernant les recommandations posologiques de la littérature on retrouve:

Doripénème: environ 90 mg/kg/j toutes les 8 heures en perfusion de 4 heures, maximum 6g/j

Imipénème-cilastine: environ 100mg/kg/j toutes les 6 heures, maximum 6g/j

Meropénème: environ 120mg/kg/j toutes les 8 heures, maximum 6g/j

Le gain d'activité passe plutôt par une augmentation des posologies que par une augmentation de la durée de perfusion, on préférera les perfusions courtes et une augmentation de la posologie en cas d'augmentation du volume de distribution ce qui est le cas de la mucoviscidose.

Concernant les résistances les BLSE n'entraînent pas de résistance vis à vis des carbapénèmes en l'absence de résistance associée. Le mécanisme prédominant de la résistance passe par l'association d'une imperméabilité (déficit de porine et/ou augmentation de l'efflux) à la production de céphalosporinases chromosomiques.

Concernant les patients allergiques à la pénicilline, on retrouve rarement des allergies croisées avec les carbapénèmes.(17,35–38)

- Monobactam: Aztréonam

L'aztréonam possède un spectre étroit limité aux bactéries à Gram négatif.

Sous forme intraveineuse, l'aztréonam: Azactam® est utilisé à des doses de 150-200 mg/kg/j repartit en 3 prises. On ne dépassera pas 12 g par jour.

L'aztréonam sous forme nébulisé: aztréonam lysine Cayston®, est une formulation récente.

Il a été démontré que les patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants avaient une réponse clinique sous aztréonam nébulisé. Au bout de 28 jours il y a diminution de la densité microbienne et une absence d'émergence de nouveaux micro-organismes.

La posologie recommandée est de 75 mg à diluer dans 1mL du diluant stérile fourni, ceci effectué 3 fois par jour sur 28 jours avec 28 jours de période « off ».

Les inhalations vont durer de 2 à 3 minutes et entre chaque inhalation on laisse au minimum un intervalle de 4 heures.

Il ne faut utiliser que le dispositif Altera® sous peine d'augmenter la délivrance d'aztréonam et donc d'augmenter la toxicité; ce nébuliseur devra être changé tout les mois.

15 minutes avant la nébulisation du produit il faut utiliser un bronchodilatateur.

Les effets indésirables sont ceux habituellement retrouvés avec tous les antibiotiques inhalés: toux, toux productive, wheezing, hémoptysie, congestion nasale, rhinorrhée, céphalées, douleurs pharyngées.

Les contre-indications sont l'hypersensibilité aux β -lactamines.

L'aztréonam nébulisé est indiqué dans le traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants de plus de 6 ans. Cela constitue un moyen thérapeutique supplémentaire, on peut imaginer utiliser l'aztréonam nébulisé durant les mois « off » du traitement à la tobramycine. Cependant il n'existe aucun essai clinique à ce sujet.(34)

d) Fluoroquinolones

Les quinolones sont une classe d'antibiotique à large spectre qui sont structurellement similaire et possèdent un mécanisme d'action commun. Ils exercent leur effet bactéricide en bloquant la synthèse de l'ADN des organismes sensibles, ceci en interagissant avec le complexe ADN gyrase conduisant à l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. Leur activité bactéricide est concentration dépendante et s'accompagne d'un effet post-antibiotique.

La ciprofloxacine est une fluoroquinolone de 2^{ème} génération possédant des qualités antimicrobiennes hautement toxiques. C'est la fluoroquinolone la plus active sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Il ne faut pas l'administrer seule sinon on s'expose à un risque élevé d'acquisition de résistance; en association, cela permet une synergie avec les autres agents anti *Pseudomonas* contre les isolats multirésistants.

La ciprofloxacine possède une très bonne biodisponibilité orale (70-100%), elle est donc essentiellement utilisée par voie orale et peu par voie intraveineuse.

Il faudra éviter l'administration concomitante avec des cations (ex: magnésium, aluminium, sodium) car ceux-ci altèrent l'absorption et la biodisponibilité de nombreuses fluoroquinolones.

Concernant les effets indésirables, on retrouvera essentiellement les troubles musculo-squelettiques: arthralgies, troubles articulaires tendineux, douleurs des extrémités mais aussi une phototoxicité.

La posologie de la ciprofloxacine est d'environ 400mg trois fois par jour per os , maximum 1500mg par 24h.

On peut citer aussi la lévofloxacine qui possède aussi une activité anti-*Pseudomonas*, elle a peu été étudiée dans le cadre de la mucoviscidose et est rarement utilisée.

Elle possède une activité comparable à la ciprofloxacine sauf pour les souches mucoïdes où son efficacité est moindre.(17,39).

e) Azithromycine

L'azithromycine est un macrolide, antibiotique bactériostatique. Il inhibe la croissance bactérienne par sa liaison à l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, avortant ainsi la croissance polypeptidique. Cependant *Pseudomonas aeruginosa* est résistant aux macrolides et ce n'est donc pas cette action que l'on retient contre la bactérie.

En effet l'azithromycine possède également des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires, il a été démontré qu'il possède des effets bénéfiques contre *P. aeruginosa*.

L'azithromycine peut réduire la production de molécules dont dépendent le système *quorum-sensing* de *P. aeruginosa*, cela a pour conséquence de limiter la synthèse de nombreux facteurs de virulence. De plus, l'azithromycine permet l'inhibition de la production d'alginate augmentant ainsi la susceptibilité à l'activité bactéricide des antibiotiques.

L'azithromycine possède également des propriétés anti-virales, mais est aussi capable de moduler les défenses de l'hôte en réduisant l'inflammation déclenchée par des facteurs internes et externes.

Dans les différentes études menées, en règle générale pendant la période de prise de l'azithromycine les patients étaient plus susceptibles d'être à l'abri des exacerbations, moins à risque de nécessiter des antibiotiques par voie orale ou intraveineuse, avaient pris plus de poids et une meilleure qualité de vie. Il existe aussi une amélioration du VEMS notamment au début de traitement.

Cependant l'efficacité de la molécule après 12 mois de traitement reste mal connue.

A l'heure actuelle il est donc possible de conclure que l'azithromycine prescrite pendant 6 mois a des bénéfices dans la mucoviscidose en particulier sur la fonction respiratoire. Au niveau posologique il a été retenu la dose de 22-30 mg/kg/semaine en 1 à 7 administrations par semaine en fonction de la préférence gastro-intestinale et de la tolérance du patient.

En revanche cette administration prolongée a des inconvénients; en effet au long cours elle pourrait être associée à une incidence accrue d'infections respiratoires à *Aspergillus fumigatus* et aux mycobactéries atypiques. Il se pose aussi la question des effets indésirables de la molécule et de son interaction sur les autres médicaments même si cela reste faible.

On va retrouver dans la figure cette balance bénéfique/risque.(28–30)

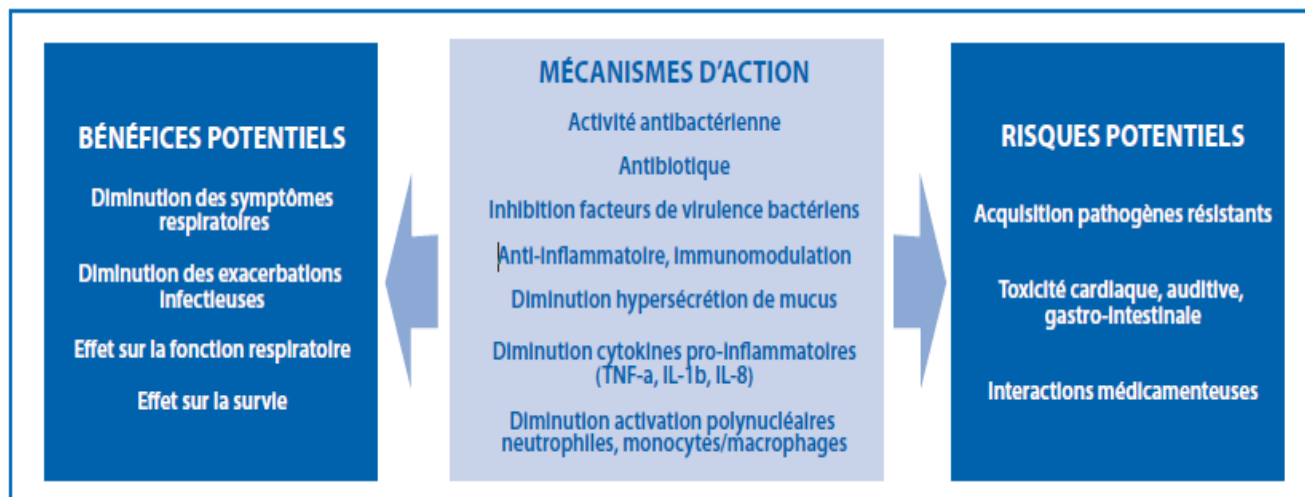


Figure 6 : Mécanismes d'action et balance bénéfices/ risques des macrolides au long cours en pathologie respiratoire(40)

2) Traitements inhalés visant à améliorer la qualité du mucus

La quantité de mucus, la viscosité et l'élasticité de celui-ci, sont autant de facteurs favorisant les infections bactériennes. De plus une fois l'infection installée ce surplus de mucus limite l'action l'antibiothérapie inhalée au niveau du foyer infectieux.

Les traitements inhalés fluidifiants visent à améliorer la qualité du mucus permettant une meilleure évacuation de celui-ci, ceci à l'aide notamment de la kinésithérapie respiratoire.

Ces traitements vont être actif à différents niveaux du réseau formé par les mucines et sur leurs liaisons.

a) Sérum salé hypertonique

Le sérum salé hypertonique permet une diminution de la viscosité et de l'élasticité des sécrétions.

Cela entraîne une amélioration de la clairance mucociliaire.

De plus il permet une restauration des concentrations en thiols antioxydants (glutathion et thiocyanates) dans le liquide de surface des voies aériennes, favorisant ainsi l'élimination de *Pseudomonas aeruginosa* en diminuant sa mobilité et en augmentant l'activité antimicrobienne.

On peut retrouver une augmentation modérée du VEMS et de la CVF (Cavité Vitale Forcée).

Cependant il permet une diminution du nombre d'exacerbations requérant une antibiothérapie en intraveineuse de l'ordre de 50%.

Ainsi la meilleure utilisation reste l'utilisation quotidienne tandis que son utilisation ponctuelle est peu intéressante.

La posologie est de 4 mL deux fois par jour dans l'idéal avant la séance de kinésithérapie.

La concentration conseillée est de 7%, cependant en France le seul dosage commercialisé en dosette est le 6% (Mucoclear®).

Malheureusement ce traitement possède des effets indésirables non négligeables : toux, bronchospasme, oppression thoracique, pharyngite, sinusite, hémoptysie, vomissements, éternuements, irritation de la gorge, goût salé.

Les patients supportent mal ces effets indésirables, avec une sensation d'échec thérapeutique, d'où une forte proportion d'arrêt.

Pour limiter le bronchospasme, il est nécessaire de faire un pré-traitement à l'aide d'un bronchodilatateur de courte durée d'action.

Les avantages de ce traitement sont quand même son faible coût et son accessibilité.(34,43,44)

b) Mannitol

Le mannitol par voie inhalée permet de créer un gradient osmotique ce qui facilite le mouvement d'eau dans la lumière des voies aériennes, améliorant la clairance mucociliaire.

Récemment il a été développé une forme poudre sèche (Bronchitol®) à la posologie de 400mg deux fois par jour (10 gélules de 40 mg).

Le mannitol permet une augmentation significative du VEMS, ainsi qu'une diminution du nombre d'exacerbations. Au niveau des effets indésirables il y a possibilité de toux, de douleurs pharyngées, de sensation d'oppression thoracique ou bronchospasme, et même encore d'hémoptysies.

Avant une première prise de mannitol il y a nécessité d'effectuer un test de tolérance; le mannitol est contre indiqué en cas d'hyperréactivité bronchique.(34,43)

c) Bronchodilatateurs

Chez les patients atteints de mucoviscidose on retrouve fréquemment une hyperréactivité bronchique. Les études montrent que l'utilisation de β -agonistes de courte durée d'action donne fréquemment des résultats positifs cependant ces résultats sont variables dans le temps. Il n'existe pas d'efficacité clinique significative à long terme du salbutamol en comparaison à un placebo.(44)

d) Corticothérapie

La corticothérapie par voie inhalée dans la mucoviscidose peut être indiquée s'il y a des manifestations pulmonaires avec sibilants et des antécédents personnels ou familiaux d'atopie. En cas de suspicion d'asthme post infectieux avec des signes d'hyperréactivité bronchique sans allergie leur indication est à discuter.

Ils doivent être utilisés aux doses habituellement utilisées dans l'asthme toujours en recherchant la dose minimale efficace.

Cependant dans la mucoviscidose la justification de l'utilisation des corticoïdes inhalés n'est pas clairement établie même si leur utilisation n'a cessé d'augmenter depuis une vingtaine d'année.

Il est recommandé selon l'étude DELPHI de restreindre la prescription des corticoïdes inhalés aux patients atteints de mucoviscidose ayant un asthme avéré ou des antécédents d'atopie (hyperréactivité bronchique d'origine allergique).

La dose minimale efficace devra toujours être recherchée et la surveillance des effets secondaires renforcée notamment la poursuite de la pratique trimestrielle d'une étude cyto-bactériologique des crachats.(43,45)

e) RhDNase

La RhDNase (Pulmozyne®) est le premier médicament spécifique de la mucoviscidose, il hydrolyse l'acide désoxyribonucléique en 30 minutes. Il augmente la capacité de transport du mucus par l'activité ciliaire et la toux et diminue l'élasticité, la viscosité et la rigidité du mucus.

Il a également été montré que son administration prolongée s'accompagne d'une diminution de la concentration en élastase et de l'activité élastique dans le sérum et le mucus. Chez les patients atteints de mucoviscidose la RhDNase améliore la clairance des voies aériennes et peut réduire l'adhésion des sécrétions à l'épithélium respiratoire.

Elle permet une amélioration du VEMS ainsi qu'une diminution du nombre d'infections et d'hospitalisations. Les symptômes dus à l'atteinte des voies aériennes tels que la dyspnée, la toux et la congestion se trouvent améliorés.

L'efficacité du traitement apparaît dès les premières semaines et persiste de façon moindre à long terme. Les effets secondaires sont mineurs: laryngite, raucité de la voix, pharyngite; ils disparaissent généralement après trois semaines de traitement.

Le traitement se délivre à l'aide d'un nébuliseur pneumatique ou à tamis vibrant, les ultrasons étant à proscrire car ils dénaturent le médicament.

La posologie est de 1 ampoule par jour soit avant la kinésithérapie ou 30 minutes après.

En règle générale une évaluation individuelle clinique et fonctionnelle respiratoire, est recommandée à 3 mois de traitement pour juger de l'opportunité ou non de la poursuite du traitement.(43,44)

3) Place du pharmacien

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose commence en règle général par le CRCM.

On retrouve là-bas une équipe pluridisciplinaire qui permet d'apporter les différentes informations nécessaires au bon déroulement de la prise en charge de la pathologie.

Le patient est donc autonome à la sortie, cependant en dehors de ce cadre hospitalier c'est à dire en ville le pharmacien reste un interlocuteur de choix.

Le pharmacien peut avoir la possibilité de renseigner et de sensibiliser le patient sur différents domaines à savoir la vaccination, l'utilisation des dispositifs aérosols, le sport, l'alimentation ou bien même la prévention des infections.

a) Vaccination

Le suivi de la vaccination chez les patients atteints de mucoviscidose présente un enjeu plus important encore que dans la population générale de par leur fragilité pulmonaire.

Chez ces patients certaines anomalies du système immunitaire (nombre et fonction des lymphocytes T CD4 helper et sous classes d'immunoglobulines) pourraient être responsables d'une moindre efficacité vaccinale, de même que le diabète, l'insuffisance hépatique ou encore la dénutrition qui sont couramment retrouvés chez ces patients. Ceci est du à une diminution de l'immunogénicité vaccinale, cependant cela ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.

On peut classer les vaccins en deux catégories: les vaccins inactivés et sous unitaires et les vaccins vivants atténués. Pour les patients atteints de mucoviscidose les vaccins vivants ne sont pas contre-indiqués à la seule condition que le patient ne bénéficie pas d'un traitement immunosupresseur, à ce titre en cas de transplantation ces vaccins devront être effectués avant.

Les recommandations vaccinales chez les patients atteints de mucoviscidose vont donc comporter les vaccins du calendrier vaccinal et des recommandations particulières notamment concernant les vaccinations contre la grippe, les hépatites A et B, le pneumocoque et la varicelle.

Les vaccins inactivés et sous unitaires

-Diphthérie, tétanos, poliomyélite

Le schéma vaccinal ne diffère pas de la population générale; ces patients ne présentent pas plus de risque de développer ces pathologies.

-Coqueluche

Selon les dernières recommandations de l'OMS, la vaccination des nourrissons représente le principal moyen de protection contre les formes sévères de coqueluche. Concernant les patients atteints de mucoviscidose il n'existe pas de données particulières.

-*Haemophilus influenzae*

On retrouve fréquemment la bactérie au niveau des voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. La vaccination a montré son efficacité dans la prévention des infections invasives, cependant aucune étude n'a permis d'évaluer son bénéfice dans le cadre de la mucoviscidose.

Il est recommandé une vaccination annuelle dès l'âge de 6 mois.

-Infections à pneumocoque

Le pneumocoque est la 4^{ème} bactérie la plus fréquemment isolée dans les prélèvements respiratoires des patients atteints de mucoviscidose, derrière *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus*. Cependant les infections invasives à pneumocoque restent rares chez ces patients.

Il existe deux vaccins sur le marché: un polysidique non conjugué immunisant contre 23 sérotypes de pneumocoque et un vaccin conjugué 13 valents.

Le vaccin non conjugué n'est pas immunogène avant l'âge de 2 ans et n'induit pas de réponse mémoire; on utilise donc le vaccin conjugué (Prevenar 13®) avant l'âge de 2 ans avec en recommandations une dose à 2 mois, 3 mois et 4 mois ainsi qu'un rappel entre 12 et 15 mois. Une dose de Pneumo 23® sera effectuée à 24 mois au moins 2 mois après la dernière injection de Prevenar.

La vaccination par le vaccin pneumococcique est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, de BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), d'asthme sévère et chez les sujets en attente de transplantation.

-grippe

La grippe peut participer à la détérioration de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose en favorisant les exacerbations respiratoires ainsi que la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Il est recommandé une vaccination annuelle dès l'âge de 6 mois ainsi qu'une vaccination de l'entourage.

-hépatite A et B

On observe une atteinte hépatique chez 50 à 68% des enfants atteints de mucoviscidose avec une possible évolution en cirrhose biliaire. Ceci constitue un facteur pronostique pour ces patients et pourraient favoriser la survenue de complications hépatiques sévères en cas d'exposition aux virus de l'hépatite A ou B.

Ainsi pour l'hépatite B il faut suivre les recommandations de la population générale et pour l'hépatite A il est recommandé de vacciner dès 1 an avec une injection et un rappel 6 à 12 mois plus tard.

-infections à papillomavirus humain (HPV)

Les infections à HPV constituent un facteur de risque de cancer du col de l'utérus d'autant plus important qu'il existe une immunodépression comme c'est le cas après une transplantation d'organe.

La vaccination peut être effectuée dès l'âge de 9 ans si la jeune fille doit bénéficier d'une transplantation.

-infections invasives à méningocoque du groupe C

Il n'existe pas de recommandations particulières.

Les vaccins vivants

-BCG

La présence de mycobactéries non tuberculeuses est mise en évidence dans environ 10 % des prélèvements respiratoires réalisés chez les patients atteints de mucoviscidose, cependant les infections à *Mycobacterium tuberculosis* sont rares dans les pays industrialisés.

Le BCG est actuellement recommandé chez les enfants à risque mais en raison d'une certaine efficacité sur les mycobactéries non tuberculeuses, il serait judicieux de le réaliser systématiquement chez les enfants atteints de mucoviscidose. Cependant le vaccin est contre-indiqué avant et après une transplantation.

-varicelle

Chez les patients atteints de mucoviscidose la varicelle peut se compliquer d'une atteinte pulmonaire que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Ainsi en l'absence d'antécédent de varicelle, la vaccination peut être effectuée dès 1 an avec 2 doses à au moins 4 semaines d'intervalles.

Pour les enfants non immunisés dans les 6 mois précédant une transplantation d'organes, on peut effectuer 2 doses de vaccin à 1 mois d'intervalle associé à une surveillance du taux d'anticorps après la transplantation. Après la transplantation la vaccination sera contre-indiquée.

-rougeole, oreillons et rubéole

La vaccination est recommandée dans la population générale, elle est d'autant plus importante chez les patients atteints de mucoviscidose que la rougeole peut se compliquer d'une pneumonie.

-rotavirus

La vaccination des nourrissons de moins de 6 mois n'est pas recommandée de façon systématique en France. Il n'y a pas de recommandations particulières dans le cadre de la mucoviscidose.(46)

vaccination anti *Pseudomonas aeruginosa*

La vaccination contre *Pseudomonas aeruginosa* est encore au stade d'étude, aucun vaccin n'a encore été homologué. Des avancées significatives dans l'identification des antigènes de vaccins potentiels ont été faites.

Les immunisations à la fois par voie muqueuse ou bien systémique ont été testées dans des modèles animaux et leur efficacité dans l'élimination des infections aiguës a été démontrée.

Le défi est d'adapter ces recherches chez l'homme, en effet les infections du tractus respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* peuvent se présenter à la fois comme une infection aiguë mais aussi comme une infection chronique.

De plus la vaccination avant l'infection n'est pas toujours possible pour de nombreux patients atteints de mucoviscidose. Par conséquent, le développement d'un vaccin thérapeutique constitue une approche du traitement de l'infection chronique.(47)

b) Les aérosols

Les aérosols sont des dispositifs couramment utilisés par les patients atteints de mucoviscidose. L'aérosolthérapie représente une des principales voies thérapeutiques proposées aux patients.

Le pharmacien aura son rôle à jouer dans l'apprentissage de l'utilisation de ces dispositifs mais aussi de leur entretien.

Il existe différents types de dispositifs; ceux prêts à l'emploi et les nébuliseurs.

Chaque dispositif nécessite une technique d'utilisation particulière qu'il faudra enseigner au patient.

Dispositifs prêts à l'emploi

-Aérosol-doseur seul

Leur utilisation est réservée à l'adulte qui a la possibilité d'effectuer une synchronisation entre l'activation du produit et l'inspiration; dans d'autres cas on utilisera une chambre d'inhalation.

Le protocole optimal à respecter est le suivant:

- agiter l'aérosol-doseur quatre ou cinq fois;
- ôter le capuchon de l'aérosol-doseur;
- expirer doucement par la bouche, sans forcer;
- tenir l'aérosol de manière verticale, embout dirigé vers le bas;
- placer l'embout dans la bouche sans respirer en positionnant la langue sous l'embout;
- prendre une inspiration lente et profonde par la bouche en déclenchant l'aérosol au cours de la première seconde d'inspiration;
- à la fin de l'inspiration, ôter le dispositif de la bouche et fermer les lèvres;
- retenir la respiration durant minimum dix secondes;
- expirer lentement;
- attendre 30 à 60 secondes avant de renouveler l'opération.

-Aérosols-doseurs et chambres d'inhalations

L'utilisation d'une chambre d'inhalation permet l'amélioration de l'efficacité de l'aérosol-doseur quel que soit l'âge du patient en cas de défaut de synchronisation entre l'activation du produit et l'inspiration. Il s'agit de la méthode de choix chez les enfants de moins de 8 ans et chez les personnes âgées.

Ses conditions d'utilisation sont les suivantes:

Chez l'enfant

- agiter l'aérosol-doseur quatre ou cinq fois;
- ôter le capuchon de l'aérosol-doseur;
- tenir l'aérosol de manière verticale, embout dirigé vers le bas;
- adapter l'aérosol à l'extrémité de la chambre d'inhalation;
- placer l'embout buccal dans la bouche de l'enfant, lèvres hermétiquement fermées (ou le masque facial sur son visage);
- déclencher l'aérosol-doseur dans la chambre d'inhalation;
- laisser l'enfant respirer calmement par la bouche et compter dix respirations (= dix mouvements de valves);
- attendre 30 à 60 secondes avant de renouveler l'opération en faisant respirer l'enfant hors de la chambre d'inhalation.

Chez l'adulte

- agiter l'aérosol-doseur quatre ou cinq fois;
- ôter le capuchon de l'aérosol-doseur;
- adapter l'aérosol à l'extrémité de la chambre d'inhalation;
- expirer doucement par la bouche, sans forcer;
- placer l'embout buccal de la chambre dans la bouche et déclencher l'aérosol dans la chambre en position horizontale;
- prendre une inspiration lente et profonde par la bouche;
- retenir la respiration durant 5 à 10 secondes puis expirer;
- inspirer de nouveau puis retenir la respiration durant 5 à 10 secondes;
- ôter l'embout buccal de la bouche et expirer lentement.

-Aérosols-doseurs autodéclenchés (Autohaler)

Ces dispositifs permettent une délivrance automatique du produit lors d'une inspiration lente et prolongée suivie d'une apnée de 4 à 10 secondes après le déclenchement .

Ils ne sont donc pas adaptés chez les enfants de moins de 8 ans environ.

Leurs conditions d'utilisation sont les suivantes :

- agiter l'aérosol-doseur quatre ou cinq fois ;
- ôter le capuchon de l'aérosol-doseur ;
- expirer doucement par la bouche, sans forcer ;
- tenir l'aérosol de manière verticale, embout dirigé vers le bas ;

- préparer la dose à inhaler selon les recommandations du produit utilisé;
- expirer doucement de façon prolongée par la bouche ;
- placer l'embout dans la bouche sans respirer en positionnant la langue sous l'embout;
- prendre une inspiration lente et prolongée par la bouche jusqu'au déclenchement automatique du produit (click audible);
- retenir la respiration durant 5 à 10 secondes;
- ôter le dispositif de la bouche et expirer lentement;
- attendre 30 à 60 secondes avant de renouveler l'opération.

On précisera au patient qu'il ne percevra pas toujours l'administration et le goût du médicament de part la faible quantité de produit administré.

Sur ce dispositif un compteur de dose renseignera le patient sur le nombre de doses restantes dans l'appareil.

-Inhalateurs de poudre sèche

L'avantage de ces dispositifs est qu'ils ne nécessitent pas de coordination main-bouche, mais ils ne sont néanmoins pas utilisables chez l'enfant avant 6 à 8 ans.

Les conditions d'utilisations sont les suivantes:

- ouvrir le dispositif;
- préparer la dose à inhaler en suivant les recommandations du produit utilisé;
- une fois la dose armée, ne pas retourner le dispositif;
- expirer doucement par la bouche, sans forcer;
- placer l'embout dans la bouche sans respirer;
- prendre une inspiration brève et rapide;
- à la fin de l'inspiration, ôter le dispositif et fermer hermétiquement la bouche;
- retenir la respiration durant minimum dix secondes;
- expirer lentement;
- attendre 30 à 60 secondes avant de renouveler l'opération;
- refermer le système d'inhalation.

Systèmes de nébulisation

Choix du système

On retrouve les critères de choix dans le tableau VIII.

	Pneumatique	Ultrasonique	A membrane
Indication en fonction de la granulométrie	Tout usage	ORL et bronches	Bronches
Durée de la séance (à volume égal)	↑	↓	↓
Débit de l'aérosol	≤0,5 ml/min	≤5 ml/min	≤0,5 ml/min
Volume résiduel (à volume égal)	1 ml	Entre 1 et 2ml	<1 ml
Compatibilité médicamenteuse	Tout produit	Pas de suspension Pas de produits huileux Pas de molécule thermosensible Pas de mélange	Tout produit
Niveau sonore	élevé	Silencieux	Silencieux
Robustesse	+++	±	Non évaluée
Nettoyage-Désinfection	Facile	Délicat	Problématique/ dispositifs jetables

Tableau VIII : Paramètres et choix des systèmes de nébulisations(43)

Les nébulisateurs ultrasoniques et les nébulisateurs à membrane ont permis d'améliorer le rendement de nébulisation.

Les nébulisateurs à membranes de faible encombrement, silencieux et simples d'utilisation avec maintenant des dispositifs jetables disponibles, présentent peut-être un certain avantage sur leurs concurrents.

Ordonnances

Le patient se voit prescrire deux ordonnances:

-la première concerne le produit à nébuliser, il est précisé le nom du médicament et son dosage, éventuellement le produit nécessaire à la dilution ainsi que le volume de dilution, la dose du médicament utilisée par séance, la durée de la séance ainsi que la durée totale du traitement.

S'il y a nébulisation de produits différents, l'ordre et l'horaire des nébulisations doivent être précisés;

-la deuxième ordonnance concerne la location du matériel, elle précise le compresseur et le nébuliseur compatible avec le produit, la durée de location ainsi que la nécessité d'un masque facial ou d'un embout buccal ceci en adéquation avec l'âge du patient.

Les nébuliseurs

Le pharmacien doit apporter au patient toutes les informations nécessaires à l'utilisation du nébuliseur.

Ces informations comprennent le montage, la manipulation mais aussi l'entretien.

L'apprentissage de ces informations est cruciale, il permettra à terme une meilleure adhésion au traitement et donc une meilleure efficacité de celui-ci.

Dans un premier temps, pour le bon déroulement de la séance il convient de choisir un plan de travail propre pour la préparation de la séance et d'effectuer un lavage des mains rigoureux à l'eau et au savon avant chaque manipulation.

Concernant la préparation du produit, le patient devra respecter les détails de la prescription (volume de médicament, dilution éventuelle, mélange possible avec d'autres produits) et ne jamais préparer la solution à l'avance.

On pourra aussi préciser le meilleur moment de la journée pour effectuer la/les séances (en fonction des séances de kinésithérapie, des repas, des autres médicaments éventuels).

La séance doit toujours se dérouler dans le calme pour une durée précisée rarement supérieure à dix minutes.

Concernant la séance elle-même on donnera les informations suivantes au patient; dans l'idéal ces consignes doivent être remises au patient par écrit:

-position assise, dos et cou bien droits et épaules relâchées;

- positionner l'embout buccal dans la bouche, lèvres hermétiquement fermées (ou le masque facial sur le visage pour les moins de 3 ans);
 - mettre en marche le compresseur avec un débit suffisant de 6 à 8L/min;
 - respirer calmement et régulièrement par la bouche (si embout buccal), sinon la respiration est libre;
 - arrêt de l'inhalation en fonction des recommandations du médecin;
 - rincer la bouche à l'eau ainsi que le visage si utilisation du masque;
 - démonter et laver le nébuliseur selon les recommandations du fabricant.
- S'il y a nécessité de nébuliser deux produits différents, il faudra nettoyer l'appareil entre la prise des deux produits.

Pour l'entretien de l'appareil à la fin de la séance on élimine le produit restant, le masque ou l'embout buccal et le nébuliseur sont démontés et lavés à l'eau chaude avec du liquide vaisselle à l'aide d'une lavette spécifique et l'intérieur des gros tuyaux est brossé à l'aide d'un écouvillon.

Le matériel nécessite aussi une désinfection quotidienne, il existe pour cela différentes méthodes de désinfection:

- solution d'eau de javel pendant trois minutes puis rinçage à l'eau bouillante;
- ébullition pendant cinq minutes;
- immersion dans l'alcool éthylique ou isopropylique à 70° ou 90° pendant cinq minutes;
- cycle de lave vaisselle à minimum 70°C;
- cycle de désinfecteur thermique (NUK).

Concernant les membrane vibrantes (eFlow) il est conseillé d'utiliser uniquement l'ébullition ou le désinfecteur thermique avec de l'eau déminéralisée.

Enfin le rinçage est effectué à l'eau du robinet puis le matériel peut être séché soit à l'aide de papier absorbant très propre ou d'un linge propre non pelucheux ou bien encore à l'aide d'un sèche cheveux.

Cependant de nombreux articles récents ont montrés que la meilleure technique de séchage était le séchage à l'air libre; en effet il semble que le séchage actif soit source de recontamination.(43)

c) Le sport

Les patients cherchent de plus en plus à s'insérer socialement et professionnellement d'où la nécessité d'une condition physique permettant d'effectuer sans problème les activités de la vie quotidienne.

L'entraînement physique fait déjà partie des soins réguliers ambulatoires offert à la plupart des personnes atteintes de fibrose kystique, et ceci depuis qu'il existe des preuves des effets bénéfiques sur la fonction respiratoire ainsi qu'aucun effet négatif.

Les effets bénéfiques seront:

- une diminution de la dyspnée,
- une augmentation de l'expectoration
- une augmentation de la force des muscles respiratoires,
- une amélioration de la clairance mucociliaire et de la différence de potentiel transmembranaire permettant d'enrichir le mucus en eau,
- une meilleure oxygénation des muscles,
- une majoration de la minéralisation osseuse,
- une augmentation de la capacité aérobie,
- une amélioration de la qualité de vie.

Le sport est généralement associé à la kinésithérapie pour rendre l'activité physique moins contraignante. La kinésithérapeute pourra alterner le renforcement musculaire, les étirements et la correction posturale.

De plus pour optimiser le temps la prise en charge ostéoarticulaire et gymnique est associée aux exercices ventilatoires.

Dans l'idéal il faudra favoriser la mobilité et éviter la sédentarité.(48–50)

d) Prophylaxie et prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

La prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa* est d'une importance majeure pour améliorer l'évolution de la maladie.

Il faut en premier lieu éviter la contamination. Pour cela il faut maîtriser les gîtes de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'environnement notamment les supports inertes humides (lavabos, nébuliseurs...) que ce soit à la maison mais aussi en milieu hospitalier dans le réseau d'eau ou dans les solutions d'antiseptiques contaminées.

A l'hôpital il faut limiter la transmission croisée entre patients mais aussi personnels soignants.

Pour cela on utilise les précautions d'hygiène standard, et dans le cas de patients porteurs de bactéries multirésistantes il y a nécessité d'un isolement géographique et technique.

Concernant les traitements antibiotiques il faut maîtriser la pression de sélection antibiotique. On évite donc d'utiliser des antibiotiques inactifs ou peu actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* lors de traitement antibiotique visant d'autres espèces de bactéries, cela peut favoriser son émergence.

Pour l'utilisation d'antibiotiques habituellement actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* il faut suivre au mieux les recommandations de bon usage (posologie, durée d'administration, association) pour éviter de favoriser l'émergence de résistances acquises.

Toute antibiothérapie nécessite d'être justifiée et raisonnée afin de limiter ce risque.

Ainsi l'émergence et la diffusion des souches de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes aux antibiotiques peuvent être limitées par une politique de diminution de la pression antibiotique et de limitation de la transmission par des mesures d'hygiène hospitalière. (17)

e) Alimentation

L'IMC (Indice de Masse Corporelle) recommandé chez l'adulte est de $22\text{kg}/\text{m}^2$ chez la femme et de $23\text{kg}/\text{m}^2$ chez l'homme, on parlera de dénutrition dès que l'on passera sous le seuil de $18,5\text{kg}/\text{m}^2$.

L'alimentation de patients atteints de mucoviscidose doit être riche en calories. Il faut tabler sur environ 100 à 150 % voire plus des apports recommandés.

L'alimentation comprendra 40 à 50 % de graisses et il conviendra de majorer l'apport protidique.

Une supplémentation sodée est également recommandée pour contrer la perte de NaCl, cette perte est notamment majorée en cas de fièvre, diarrhée, climats chauds ou même encore activité sportive intense.

Les patients atteints de mucoviscidose sont aussi largement atteints d'insuffisance pancréatique exocrine ce qui empêche la production d'enzymes pancréatiques indispensables à la digestion des graisses. Il y a donc nécessité d'une supplémentation en enzymes pancréatiques sous forme gastro-protégée; celles-ci sont à prendre lorsque les repas ou les collations contiennent des graisses en début de repas ou en début et milieu de repas.

De plus l'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une diminution de l'absorption de vitamines liposolubles d'où la nécessité de supplémenter en vitamines liposolubles: A, D, E, K. Celles-ci devront être prises en même temps que les enzymes pancréatiques gastro-protégées. Même si le patient est considéré comme suffisant pancréatique, en cas de taux bas, une supplémentation est possible.

Pour maintenir une densité minérale osseuse normale et limiter l'ostéoporose, un supplémentation en vitamine D et en calcium est nécessaire.

Lorsque l'on passe le cap de la dénutrition modérée on envisage les compléments nutritionnels oraux, ceux-ci seront à prendre en plus des repas, ils ne doivent pas les remplacer.

En dernier recours en cas d'échec des compléments nutritionnels oraux, il pourra être mis en place une nutrition entérale.(15)

Conclusion

Les infections respiratoires dans la pathologie mucoviscidose nécessitent une prise en charge particulière. *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène important et une éradication doit être envisagée dès son apparition au niveau du tractus respiratoire.

Cependant *Pseudomonas aeruginosa* possède de nombreuses résistances naturelles mais aussi acquises ce qui pose problème lors de traitements antibiotiques.

Il faut réussir à trouver la bonne association d'antibiotiques pour obtenir la meilleure efficacité que ce soit dans le cadre d'une primocolonisation ou lors d'une infection chronique.

Il pourra être envisagé des études pour évaluer les doses maximales d'antibiotiques utilisables dans la pathologie tout en respectant le bon équilibre entre efficacité et limitation des effets indésirables.

L'enjeu principal sera de développer de nouvelles molécules actives sur *Pseudomonas aeruginosa* qui contourneront les différentes résistances du pathogène.

A terme l'idéal sera le développement d'un vaccin préventif anti-*Pseudomonas*; mais aussi d'un vaccin thérapeutique lorsque l'infection chronique est déjà installée.

Bibliographie

1. Férec C, Scotet V. Mucoviscidose et conseil génétique. EMC - Pneumol. 2012 Jul;9(3):1–7.
2. Chapron J, Zuber B, Kanaan R, Hubert D, Desmazes-Dufeu N, Mira J-P, et al. Prise en charge des complications aiguës sévères chez l'adulte mucoviscidosique. Rev Mal Respir. 2011 Apr;28(4):503–16.
3. Hubert D. Mucoviscidose de l'adulte. EMC - Pneumol. 2008 Jan;5(3):1–11.
4. Delaisi B. Actualités dans la mucoviscidose. Rev Pneumol Clin. 2013 Aug;69(4):225–8.
5. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Oct 15;168(8):918–51.
6. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose [Internet]. EM-Consulte. [cited 2014 Dec 1]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/158825/figures/epidemiologie-et-physiopathologie-de-la-mucoviscidose>
7. Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, Clouzeau H, Debeleix S, Fayon M. L'inflammation pulmonaire dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 2012 May;19, Supplement 1:S8–12.
8. Chinet T. physiopathologie de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose. Rev Mal Respir. 1999;(16):339–45.
9. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. Arch Pédiatrie. 2012 May;19:S17–9.
10. Hubert D. Cystic fibrosis. EMC-Médecine. 2005;(2):34–41.
11. Munck A, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : stratégie et résultats nationaux. Arch Pédiatrie. 2008 Jun;15:S1–6.
12. Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. Rev Médecine Interne. 2008 Nov;29(11):901–7.
13. Storni V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnostic de la mucoviscidose. [Internet]. 2008 Mar 6 [cited 2014 Dec 1]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/166227/resultatrecherche/1>
14. Munck A, Roussey M. Dépistage néonatal de la mucoviscidose : les enjeux de la prise en charge. Arch Pédiatrie. 2012 May;19:S30–2.
15. Munck A. Nutrition et mucoviscidose : de la prise en charge préventive au support nutritionnel. Nutr Clin Métabolisme. 2014 Feb;28(1):12–6.

16. Moutre B, Salmeron S, Valey D. dilatation des bronches et mucoviscidose. Pneumologie. 2eme ed. Lavoisier; 2013. p. 139–55.
17. Mérens A, Jault P, Bargues L, Cavallo J-D. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. EMC - Mal Infect. 2013 Feb;10(1):1–18.
18. Meghdas I, Loïez C, Baïda N, Dabboussi F, Hamze M, Husson M-O, et al. Epidemiology of infections associated to “*Burkholderia cepacia* complex” in the course of cystic fibrosis. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. 2004 Apr;11(4):360–6.
19. Baranzelli A, Wallyn F, Nseir S. Infections bronchopulmonaires à *Stenotrophomonas maltophilia* et à *Acinetobacter baumannii*. Rev Pneumol Clin. 2013 Oct;69(5):250–9.
20. Coolen-Allou N, Burgel P-R. Mycobactéries non tuberculeuses et mucoviscidose. J Anti-Infect. 2012 Mar;14(1):35–41.
21. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev. 1991 Jan;4(1):35–51.
22. Bucher J, Boelle PY, Hubert D, Lebourgeois M, Stremmer N, Bellon G, et al. Impact de la grippe pandémique H1N1 chez les patients atteints de mucoviscidose. Rev Mal Respir. 2015 Jan;(32):A14–5.
23. Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, Delacourt C, de Blic J. Infections fongiques au cours de la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 2011 May;18:S15–21.
24. Garnotel É. Avant-Propos - *Pseudomonas aeruginosa*. [Internet]. 2011 Mar 10 [cited 2015 Jan 19]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/660151/resultatrecherche/42>
25. Bertrand X, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D. Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. Ann Fr Anesth Réanimation. 2003 Jun;22(6):505–9.
26. Lazdunski A. *Pseudomonas aeruginosa* : modèle de choix pour l'étude d'une bactérie pathogène opportuniste. Ann Fr Anesth Réanimation. 2003 Jun;22(6):523–6.
27. Le Berre R, Faure K, Nguyen S, Pierre M, Ader F, Guery B. Quorum sensing : une nouvelle cible thérapeutique pour *Pseudomonas aeruginosa*. Médecine Mal Infect. 2006 Jul;36(7):349–57.
28. *Pseudomonas aeruginosa* : résistance et options thérapeutiques à l'aube du deuxième millénaire¹ [Internet]. EM-Consulte. [cited 2015 Mar 21]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/131002/figures/pseudomonas-aeruginosa--resistance-et-options-therapeutiques-a-l'aube-du-deuxieme-millenaire>
29. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009 Sep;58(9):1133–48.

30. Les recommandations du CASFM-EUCAST 2015 V2.0. [en ligne] (juillet 2015) Disponible sur < <http://www.sfm-microbiologie.org> > (consulte le 10/09/2015)
31. Vázquez-Espinosa E, Girón RM, Gómez-Punter RM, García-Castillo E, Valenzuela C, Cisneros C, et al. Long-term safety and efficacy of tobramycin in the management of cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Mar 12;11:407–15.
32. Hubert D, Desmazes-Dufeu N, Dusser D. Comment traiter l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de la mucoviscidose ? [Internet]. 2008 Apr 16 [cited 2015 Feb 13]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/143526/resultatrecherche/112>
33. Cohen R. Colimycine : un vieil antibiotique qu'il faut apprendre à connaître. *Arch Pédiatrie.* 2010 Sep;17:S171–6.
34. Dubus J-C, Bassinet L, Chedeveigne F, Delaisi B, Desmazes-Dufeu N, Reyckler G, et al. Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? *Rev Mal Respir.* 2014 Apr;31(4):336–46.
35. Grall N, Muller-Serieys C. Carbapénèmes. *EMC - Mal Infect.* 2013 Feb;10(1):1–10.
36. Zobel JT, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CMT, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. cephalosporins and penicillins. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Feb 1;48(2):107–22.
37. Zobel JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CMT, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Dec;47(12):1147–58.
38. Gauzit R, Gutmann L, Brun-Buisson C, Jarlier V, Fantin B. Recommandations de bon usage des carbapénèmes. *Antibiotiques.* 2010 Dec;12(4):183–9.
39. Stockmann C, Sherwin CMT, Zobel JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Mar;48(3):211–20.
40. Deslée G. Macrolides à faible dose dans les pathologies pulmonaires. *Rev Mal Respir Actual.* 2013;5(1):54–9.
41. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2015 Feb 17.
42. Corvol H, Taytard J, Thouvenin G, Périssin C, Nathan N, Clement A. Pourquoi utiliser les macrolides au long cours en pneumologie pédiatrique ? *Arch Pédiatrie.* 2014 Mar;21(3):314–21.

43. Guilleminault L, Guillon A, Cosson L, Mercier E, Henriot A-C, Diot P, et al. *Aérosols de médicaments*. EMC; 2015.
44. Dubus J-C, S. Ravilly *Aérosolthérapie dans la mucoviscidose*. [Internet]. 2008 Oct 30 [cited 2015 Apr 19]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/187401/resultatrecherche/22>
45. Fayon M, Corvol H, Chiron R, Bui S. Consensus national sur les modalités de prescription des corticoïdes inhalés dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2014 Jan;21(1):88–94.
46. Iordache L, Gaudelus J, Hubert D, Launay O. Vaccination des patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 2012 May;19:S36–9.
47. Grimwood K, Kyd JM, Owen SJ, Massa HM, Cripps AW. Vaccination against respiratory *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Aug 5;11(1):14–20.
48. Prévotat A, Denis F, Leroy S, Garet M, Wemeau-Stervinou L, Perez T, et al. Activité physique quotidienne de patients adultes atteints de mucoviscidose. *Rev Pneumol Clin*. 2013 Feb;69(1):3–9.
49. Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6.
50. Gauchez H, Cayeux C, Thumerelle C, Beauvois E, Foure H. *Prise en charge de la mucoviscidose*. EMC - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadapt. 2013 Apr;9(2):1–13.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Stimpouille Charlotte

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15 | 01 | 2016 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : O. DAU

Prénom : Marie-Françoise

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24.11.2015
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/11/15
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable



Le Doyen

[Signature]
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : Vanpouille
Prénom : Marlène

Titre de la thèse : MUCOVISCIDOSE ET PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Mots-clés : *Pseudomonas aeruginosa*, mucoviscidose, antibiothérapie, résistance

Résumé :

La mucoviscidose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Elle se caractérise principalement par une atteinte des voies respiratoires. La colonisation bactérienne des voies respiratoires survient très tôt dans l'histoire de la maladie et constitue un facteur de mauvais pronostic.

Dans une première partie, nous présenterons la pathologie mucoviscidosique, en particulier les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, et de prise en charge.

Dans une seconde partie, nous développerons les propriétés de *Pseudomonas aeruginosa*. L'apparition de celui-ci nécessite le recours à une antibiothérapie précoce et adaptée associant deux antibiotiques synergiques et bactéricides à des doses élevées pour atteindre des concentrations suffisantes au site de l'infection.

Dans un premier temps l'antibiothérapie visera à éradiquer une primocolonisation ; ensuite lors de l'installation d'une infection chronique le traitement consistera à limiter l'inoculum bactérien espaçant ainsi les exacerbations et ralentissant la dégradation fonctionnelle respiratoire.

La place du pharmacien dans la prise en charge sera évoquée. Il sera mis en évidence les différents conseils et informations que celui-ci est susceptible d'apporter aux patients.

Membres du jury :

Président : M Dine Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Praticien Hospitalier, CH de Haubourdin

Assesseur(s) : Mme Odou Marie-Françoise, Docteur en pharmacie, MCU-PH ,Laboratoire de Bactériologie Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme Jogleux Sandrine, Docteur en pharmacie, Lille