

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

Soutenue publiquement le 6 octobre 2023

**Par M Frédéric LETESSE**

---

**Place de la colistine inhalée (COLOBREATHE) dans la prise en charge de la mucoviscidose**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

CARNOY, Christophe, Professeur des universités, CNU, SECTION 87 – Sciences biologiques, fondamentales et cliniques, U1019 – UMR 9017 – Centre d’infection et d’immunité de Lille - CIIL

**Directeur, conseiller de thèse :**

CARNOY, Christophe, Professeur des universités, CNU, SECTION 87 – Sciences biologiques, fondamentales et cliniques, U1019 – UMR 9017 – Centre d’infection et d’immunité de Lille - CIIL

**Assesseur(s) :**

BLON, Julien, Docteur en Médecine et Docteur en Pharmacie, Médecin à Saintes

RONCO, François, Docteur en Médecine et Docteur en Pharmacie, Médecin à La Réunion

**Membre extérieur :**

WALLET, Frédéric, Praticien Hospitalier, Bactériologie, CHU Lille





Faculté de Pharmacie  
de Lille



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

#### Université de Lille

Président :	Regis BORDET
Premier Vice-président :	Etienne PEYRAT
Vice-présidente formation :	Christel BEAUCOURT
Vice-président recherche :	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens :	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources Humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

## Faculté de Pharmacie

Doyen :	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études :	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels :	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement :	Anne GARAT
Assesseur à la vie de la Faculté :	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Honoré GUISE

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN

M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Physique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique

#### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie
Mme	DEMART	Julie	Immunologie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

#### Liste des Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et Hospitalière
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique
Mme	HENRY	Héloïse	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	MASSE	Morgane	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie – Virologie / Immunologie
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie Bioinorganique

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie 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.**

<b><i>Vision générale de la mucoviscidose</i></b> .....	<b>18</b>
<b><i>Épidémiologie de la mucoviscidose</i></b> .....	<b>20</b>
<b><i>Génétique de la muciviscidose</i></b> .....	<b>21</b>
Génétique et mucoviscidose .....	21
Les mutations du gène CFTR .....	21
Transmission héréditaire .....	21
<b><i>Physiopathologie de la mucoviscidose</i></b> .....	<b>23</b>
Une maladie multisystémique .....	23
Protéine CFTR : structure et fonction .....	23
Le mucus .....	23
Protéine CFTR et Mucoviscidose .....	24
Atteintes respiratoires dans la mucoviscidose .....	24
<b><i>Infections</i></b> .....	<b>25</b>
<b>Bactéries responsables d’infections pulmonaires</b> .....	<b>25</b>
Haemophilus influenzae .....	25
Staphylococcus aureus .....	26
Pseudomonas aeruginosa .....	27
Stenotrophomonas maltophilia .....	28
Burkholderia cepacia .....	29
Achromobacter xylooxidans .....	30
<b><i>Manifestations cliniques</i></b> .....	<b>31</b>
<b>Atteintes respiratoires</b> .....	<b>31</b>
Protéine CFTR défectueuse .....	31
Conséquences physiopathologiques : .....	31
Colonisation pulmonaire : .....	31
Obstruction bronchique : .....	32
Autres complications de la mucoviscidose : .....	32
<b>Atteintes digestives</b> .....	<b>32</b>
Conséquences physiopathologiques au niveau du pancréas .....	32
Conséquences physiopathologiques au niveau du foie et de la vésicule biliaire .....	33
Conséquences physiopathologiques au niveau de l’intestin grêle et du gros intestin .....	33
<b>Atteintes génitales</b> .....	<b>34</b>
<b>Autres atteintes</b> .....	<b>34</b>
Glandes sudoripares .....	34
Ostéoporose .....	34
Effets psychologiques .....	34
<b>Synthèse des manifestations cliniques de la mucoviscidose</b> .....	<b>35</b>
<b><i>Environnement, prise en charge et accompagnement du patient</i></b> .....	<b>36</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>36</b>

<b>Dépistage et diagnostic .....</b>	<b>36</b>
Circonstances du diagnostic .....	36
Les avantages d'un diagnostic précoce .....	37
Les marqueurs de la mucoviscidose.....	37
Le dépistage néonatal systématique .....	37
Test de la sueur.....	38
Analyse ADN - génotypage .....	38
Mesure de la différence de potentiel transépithélial nasal (DDP).....	39
Protocole de test .....	39
<b>Prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose .....</b>	<b>40</b>
Objectifs.....	40
Une prise en charge globale .....	40
MUCOVISCIDOSE ET NOUVEAUX TRAITEMENTS.....	41
Le patient au cœur du réseau de soins .....	41
Carte de soins et d'urgence de la mucoviscidose .....	41
<b>Prise en charge des manifestations broncho-pulmonaires .....</b>	<b>42</b>
Une prise en charge multifactorielle .....	42
Traitement de l'atteinte respiratoire .....	42
Principes diagnostiques.....	42
Évaluation de l'efficacité - l'antibiogramme .....	42
Principes généraux de l'antibiothérapie dans la mucoviscidose .....	43
L'antibiothérapie antistaphylococcique .....	43
Antibiothérapie contre <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> .....	44
Résistance des bactéries.....	45
Polythérapie et synergie.....	46
Surveillance des traitements antibiotiques.....	46
Les bronchodilatateurs.....	46
Les anti-inflammatoires.....	46
Les traitements fluidifiants.....	47
La kinésithérapie respiratoire.....	47
Les techniques de dégagement des voies respiratoires .....	48
Exercice physique .....	48
Transplantation pulmonaire.....	48
<b>Prise en charge nutritionnelle, digestive et métabolique .....</b>	<b>49</b>
Objectifs de la prise en charge nutritionnelle .....	49
Le suivi nutritionnel .....	49
L'alimentation quotidienne .....	50
Cas de malnutrition/perte de poids .....	50
Le diabète : diagnostic et surveillance .....	50
Le diabète : prise en charge .....	50
<b>Accompagnement du patient .....</b>	<b>51</b>
L'éducation thérapeutique.....	51
<b>La prise en charge familiale de la mucoviscidose .....</b>	<b>52</b>
Le conseil génétique .....	52
Le diagnostic prénatal .....	53
Le diagnostic préimplantatoire .....	53
<b>Surveillance et prévention.....</b>	<b>53</b>
Le suivi au CRCM, la consultation trimestrielle .....	53
Le suivi au CRCM, la consultation annuelle.....	54

Transmission des germes .....	54
Prévention du risque infectieux à l'hôpital .....	54
Prévention du risque infectieux à la maison .....	55
Vaccination .....	55
<b>Aspects psycho-sociaux de la maladie.....</b>	<b>55</b>
Poids de la maladie au quotidien .....	55
Amélioration de la qualité de vie .....	55
Les associations .....	56
Évènements clés .....	56
<b>Colobreathe .....</b>	<b>57</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>57</b>
<b>Produit : la colistine .....</b>	<b>57</b>
Généralités.....	57
Antibiotiques vs P.Aeruginosa.....	58
Pharmacodynamie.....	58
Pharmacocinétique.....	59
Voies d'administration .....	59
Développement clinique .....	61
<b>Étude Freedom .....</b>	<b>61</b>
Méthode .....	61
Résultats .....	63
Conclusion .....	65
<b>Alternatives thérapeutiques et nouvelles thérapies .....</b>	<b>66</b>
<b>Infection par Pseudomonas aeruginosa et résistance aux antibiotiques.....</b>	<b>66</b>
Antibiothérapie des infections à <i>Pseudomonas</i> et enjeu de la résistance .....	66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> et résistance.....	66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , mécanismes de la résistance .....	66
Antibiothérapie des infection A PSEUDOMONAS .....	67
Antibiotiques des infections à <i>Pseudomonas</i> : Colistine.....	67
Antibiotiques des infections à <i>Pseudomonas</i> : Colistine et résistance .....	68
<b>Les antibiotiques des infections à Pseudomonas de forme nébulisée.....</b>	<b>68</b>
LA COLIMYCINE.....	68
LA TOBRAMYCINE – TOBI .....	70
AZTREONAM DE LYSINE – CAYSTON .....	72
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>76</b>
<b>Résumé des caractéristiques du produit Colobreathe.....</b>	<b>76</b>
Dénomination du médicament, composition qualitative et quantitative et forme pharmaceutique .....	76
INFORMATIONS cliniques.....	76
Propriétés pharmacologiques .....	79
Données pharmaceutiques.....	81
Mode d'emploi .....	82
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	83
NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	83
<b>Avis de la commission de transparence.....</b>	<b>84</b>
Place dans la stratégie thérapeutique : .....	84

Comparateurs cliniquement pertinents : .....	84
Analyses statistiques .....	84
Tolérance .....	85
Évaluations des critères secondaires.....	85
Conclusions de la commission de transparence .....	85
Conditions de prescription et de délivrance .....	85
POPULATION CIBLE.....	85
Conditionnement.....	86
<b>Le plan de gestion des risques Colobreathe.....</b>	<b>87</b>
Obligation réglementaire de soumission d'un PGR .....	87
Le PGR Colobreathe® .....	87
PLAN DE MINIMISATION DES RISQUES .....	88
Contenu du DVD et de la Brochure .....	88
Rôles et responsabilités des délégués médicaux .....	89
<b><i>Bibliographie .....</i></b>	<b>90</b>

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Christophe Carnoy qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse ainsi que sa direction.

Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude et de mon plus profond respect pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de l'élaboration de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à Monsieur Frédéric Wallet, praticien hospitalier, Monsieur Julien Blon et à Monsieur François Ronco, docteurs en pharmacie et en médecine qui m'ont fait l'honneur de siéger dans ce jury.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond respect.

À mes parents, Dominique et Gérard Letesse, qu'ils sachent à quel point je les aime et je les remercie pour la confiance qu'ils ont toujours eue en moi.

À ma sœur, Delphine Letesse, qu'elle soit assurée de tout l'amour que je lui porte, et que je profite de chaque moment à ses côtés. Que ces moments soient plus fréquents !

À ma tante, Brigitte Bance, qu'elle sache qu'elle compte énormément pour moi et que je l'aime tellement.

À mes enfants adorés, Noah et Felix Letesse, qu'ils posent un regard éclairé et positif sur le monde et qu'ils deviennent de belles personnes,

Et en hommage à mes très chers grands-parents, Norberte et Roger Bance, Germaine et Roland Letesse, qu'ils ont été beaux tous ces moments partagés ensemble.

A tous mes amis et les membres de mon entourage qui m'ont apporté bonheur, joie et précieux encouragements tout au long de ces belles années. Que cela puisse continuer...

« Heureuse la famille qui, dans l'union la plus pure, coule au sein de l'amitié et de l'amour ses paisibles jours, et semble n'avoir qu'un cœur à tous ses membres ! Ô innocence des mœurs, douceur d'âme, antique simplicité, que vous êtes aimables ! »

*Jean-Jacques Rousseau*

Je tiens également à remercier tout particulièrement :

Messieurs Guillaume Recorbet et David Allary, mes fidèles compagnons de réflexion qui m'accompagnent sur le chemin de la sagesse et de la fantaisie ainsi que toute la compagnie proche du master HEC Intelligence Marketing de 2003.

Monsieur Olivier Bertrand, mon soixante-seizième ami, qui me guide vers le chemin de la pierre.

L'équipe de Paris United, sans les citer, qu'ils sachent que ce sont de formidables compagnons de vie, de sport et de rires.

La mucoviscidose « maladie des mucus visqueux » en français ou fibrose kystique (en anglais : cystic fibrosis, sous-entendu « du pancréas ») est, dans les populations d'origine caucasienne, la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance, affectant les épithéliums glandulaires de nombreux organes. (1)

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive : seuls les sujets ayant hérité de deux mutations – l'une provenant du père, l'autre de la mère – sont atteints

Le gène responsable de la maladie, appelé gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) a été identifié en 1989 ; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures et sodium et de l'eau au niveau de la membrane des cellules épithéliales. Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 83% des malades en France) est la mutation F508del. (2)

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le diagnostic était le plus souvent évoqué, après une période d'errance diagnostique plus ou moins longue, devant des signes d'appels cliniques (ileus méconial, diarrhée grasseuse, encombrement et/ou infections récidivantes des voies respiratoires) et confirmé par un test de la sueur positif révélant un taux élevé d'ions chlorure dans la sueur. Celui-ci était complété par l'analyse moléculaire du gène CFTR et la recherche des mutations en cause. Depuis 2002, le dépistage néonatal systématique a été étendu à l'ensemble du territoire métropolitain ainsi qu'en France d'Outre-mer. L'algorithme du dépistage fait appel au dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des mutations CFTR les plus fréquentes (30 puis 29 depuis le 01/01/2015). La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de l'ordre de 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR (qui sélectionne également des enfants qui ne sont pas atteints de mucoviscidose) explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire. (2)

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution ; la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

Chez les patients atteints, on observe une sécrétion insuffisante de chlore et une hyper absorption de sodium dans les cellules, ce qui entraîne une déshydratation du mucus bronchique et un trouble de l'action des cils de l'épithélium bronchique. (1)

Ce mucus épais adhère aux parois des bronches et des alvéoles pulmonaires, gênant ainsi le passage de l'air. Ce mucus collant, difficile à expectorer, permet le développement d'agents infectieux favorisant les infections broncho-pulmonaires et la réaction inflammatoire locale chez les patients atteints de mucoviscidose.

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime également au niveau du tube digestif.

Le pancréas est l'organe digestif le plus touché : l'obstruction des canaux pancréatiques diminue la quantité d'enzymes pancréatiques libérés dans l'intestin, provoquant une malabsorption digestive qui occasionne divers troubles fonctionnels, des douleurs abdominales et un amaigrissement.

Cependant, bien que les troubles respiratoires et digestifs soient les principales complications liées à la mucoviscidose, d'autres organes peuvent être également atteints. Ainsi, selon les formes et l'évolution de la maladie, d'autres symptômes et complications peuvent exister :

- Atteintes fréquentes des voies respiratoires supérieures : sinusites, polypes nasaux.
- Le diabète : l'altération du pancréas peut aboutir à une insuffisance de la sécrétion d'insuline.

- Douleurs abdominales pouvant être induites par un reflux gastro-œsophagien, syndrome d'obstruction intestinale distale, pancréatite aiguë, appendicite...
- Atteinte du foie dans 15 à 20 % des cas. L'obstruction des canaux par la bile épaisse peut entraîner des lésions hépatiques et des voies biliaires. L'évolution peut aboutir à la cirrhose entraînant une hypertension portale.
- Atteintes ostéoarticulaires : elles apparaissent surtout chez l'adolescent et l'adulte. Ainsi des arthropathies et l'ostéoporose, conséquences d'un défaut de minéralisation osseuse, peuvent être observées.
- Atteinte de l'appareil génital : 98 % des hommes sont infertiles du fait d'une obstruction des canaux déférents, mais la fonction sexuelle est normale.

Il est essentiel pour les patients atteints de mucoviscidose de recevoir des soins multidisciplinaires, afin d'améliorer leur qualité de vie et leur espérance de vie.

Les traitements symptomatiques – très contraignants – reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire (kinésithérapie, traitements inhalés, antibiothérapie, oxygénothérapie), digestive et nutritionnelle (extraits pancréatiques et régime alimentaire). Depuis quelques années, les « nouvelles thérapies » ciblées sur les dysfonctions liées à certaines mutations de CFTR (traitements modulateurs ou correcteurs) visent le mécanisme causal de la maladie. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire.

Malgré les évolutions en matière de prise en charge, la mucoviscidose reste une maladie grave qui diminue la qualité et l'espérance de vie des patients.

Il y a soixante ans, près de 90 % des nouveau-nés souffrant de mucoviscidose mourraient de diarrhée persistante et de malnutrition chronique (retard staturo-pondéral) avant leur second anniversaire, en raison d'une insuffisance pancréatique. (3) Depuis, le pronostic des patients atteints de mucoviscidose s'est progressivement amélioré.

Au milieu des années 80, l'enzymothérapie de substitution pour compenser l'insuffisance pancréatique a augmenté le taux de survie des jeunes enfants. Le développement des traitements inhalés : bronchodilatateurs, anti-inflammatoires, antibiotiques, visant à prévenir et à atténuer les dysfonctionnements pulmonaires, ainsi que l'introduction de la dornase alfa, ont amélioré l'espérance de vie de manière significative.

En parallèle, des équipes de soins et des centres pédiatriques de traitement de la mucoviscidose, ainsi que des programmes de dépistage néonatal ont été mis en place.

La combinaison d'un diagnostic et d'une intervention précoces, associée à l'amélioration des traitements, permettent aux individus atteints de mucoviscidose, nés au cours des deux dernières décennies du vingtième siècle, d'augmenter leur espérance de vie jusqu'à l'âge de presque 40 ans. (3)

En outre, on prévoit que les enfants naissant aujourd'hui avec une mucoviscidose auront une durée de vie médiane de 50 ans. (4) Les patients parviennent désormais à l'âge adulte, justifiant le développement de centres spécialisés dans le traitement des adultes atteints de mucoviscidose. (5) En 2021 en France, 61,7 % des patients atteints de mucoviscidose, pris en charge, étaient des adultes. (2)

À l'échelle mondiale, la mucoviscidose est plus répandue en Europe, en Amérique du Nord et en Australasie. (3)

La prévalence de la maladie est difficile à déterminer, principalement en raison de la qualité variable des registres de patients et de la documentation scientifique en Europe. Les données disponibles suggèrent que la prévalence globale en Europe est inférieure à 1 pour 20 000. (6) Dans certaines régions d'Europe, par exemple en Irlande, son incidence peut atteindre 1 pour 1 600 naissances, (7) contre 1 pour 2 500 au Royaume-Uni. (8) Chaque semaine au Royaume-Uni, cinq nouveau-nés naissent avec une mucoviscidose, et deux personnes meurent de la maladie. (9) Depuis 1992 le Registre Français de la Mucoviscidose (RFM) publie chaque année des données sur la pathologie. Même si la prévalence de la maladie est difficile à déterminer, elle a été estimée à 1/12 954 en 2005. L'incidence de la maladie est estimée entre 1/3 500 et 1/4 000 naissances. (10)

En 2021, 52 % des patients atteints de mucoviscidose étaient des hommes et 48 % des femmes. L'âge moyen était de 24,8 ans et l'âge médian de 22,8 ans ; tous les deux en augmentation. (2)

On constate de grandes inégalités de répartition géographique de la population atteinte de mucoviscidose en France. La majorité des malades sont localisés dans le Nord-Pas-de-Calais, l'Alsace, la Bretagne, la Franche-Comté, la Bourgogne, la Picardie, la Côte d'Azur, l'Auvergne et la Réunion. (2)

Le nombre de patients dont l'âge était connu, répertoriés par le RFM, était de 7513 en 2021 et poursuit sa croissance (+1,8%). Parmi eux, 144 étaient de nouveaux patients diagnostiqués, dont 90 nouveau-nés. L'âge médian au diagnostic est de 1,9 mois dans la population totale. (2)

## GENETIQUE DE LA MUCIVISCIDOSE

### GENETIQUE ET MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est causée par la mutation d'un seul gène : le gène CFTR (de l'anglais « *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*»). Ce gène est situé sur le bras long du chromosome 7, et code pour une protéine membranaire appelée « protéine CFTR », laquelle comprend 1.480 acides aminés. (11)

Dans les cellules saines, la protéine CFTR fonctionne comme un canal laissant passer l'ion chlorure au travers de la membrane plasmique des cellules épithéliales. La protéine CFTR est aussi impliquée dans le transport du sodium et de l'eau dans les cellules qui sécrètent du mucus, les enzymes digestifs et la sueur.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les mutations du gène CFTR codent pour une protéine CFTR défectueuse, dont l'activité de transport est sensiblement diminuée, voire nulle. L'hydratation du mucus ne s'opère pas.

### LES MUTATIONS DU GENE CFTR

Depuis l'identification du gène CFTR, plus de 1 800 mutations ont été recensées, dont toutes affectaient le même gène. (12) En fonction des effets de la protéine CFTR, les mutations sont classées en 6 catégories. (13) Les mutations de classe I à II sont parmi les plus sévères.

- La classe I représente un défaut de synthèse.
- La classe II comprend les défauts de maturation. On retrouve parmi les mutations de cette classe la mutation Delta F508 ( $\Delta F508$ ). Elle consiste en la perte d'un acide aminé en position 508 de la chaîne polypeptidique de la protéine CFTR. Cette perte entraîne une maturation et une dégradation précoce de la protéine CFTR défectueuse, la protéine étant incapable d'atteindre sa position fonctionnelle dans la membrane plasmique. En France on la retrouve chez environ 83 % des patients atteints de mucoviscidose, contre 70 % au Royaume-Uni par exemple. (12) (14) (15)
- Les mutations de classe III concernent la régulation, avec par exemple la mutation G551D retrouvée chez 1 % des patients atteints en France. (14)
- Les mutations de classe IV résultent d'une anomalie de la conductance.
- Celles de classe V en une anomalie de l'épissage.
- Une 6<sup>ème</sup> classe est parfois évoquée. Elle se caractérise par un défaut du recyclage de la protéine CFTR. (15)

Certains patients atteints de mucoviscidose font l'objet de mutations différentes sur chacun de leurs allèles, et chaque mutation a des effets uniques sur la symptomatologie de la maladie, ce qui suggère qu'il pourrait exister près de deux millions de génotypes uniques. Nombre de ces derniers sont rares et ne concernent qu'un seul patient ou certains groupes ethniques spécifiques. Par exemple, la population de type caucasien n'est généralement concernée que par 20 mutations environ. (16)

### TRANSMISSION HEREDITAIRE

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. Ceci implique que deux copies défectueuses du gène CFTR doivent être transmises pour qu'apparaisse le phénotype de la maladie. Les mutations peuvent être homozygotes (ex. : deux copies de la mutation  $\Delta F508$ ) ou hétérozygotes (ex. : une copie de la mutation  $\Delta F508$  plus une autre mutation).

La plupart des patients de descendance nord-européenne atteints de mucoviscidose sont homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$ , tandis que 25-30 % ont une copie de la mutation  $\Delta F508$  plus une autre mutation. (12)

Le génotype, les influences de son environnement, ainsi que le type de mutation CFTR jouent un rôle dans la variabilité phénotypique entre les patients atteints de mucoviscidose.

Par exemple, les patients atteints de mucoviscidose ne souffrent pas tous d'une obstruction des canaux pancréatiques,

- *Lorsque les individus sont homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$ , ils sont presque tous atteints d'insuffisance pancréatique exocrine.*
- *D'autres classes de mutation, assorties d'une ou deux copies d'autres mutations, peuvent donner lieu à une fonction pancréatique normale et à une manifestation plus légère de la maladie. (12) (13)*
  - Certains produisent une transpiration normale
  - D'autres peuvent être fertiles.

Les individus hétérozygotes pour la mucoviscidose sont dits porteurs de la maladie. On estime qu'une personne de type caucasien sur 25 est porteuse d'une mutation génétique entraînant la mucoviscidose. (16) Si les deux parents sont porteurs, leurs enfants ont 25 % de chances de naître avec la maladie, 50 % de chances d'être des porteurs sains et 25 % d'être sains. Ceci s'exprime généralement sous la forme d'un ratio génotypique, dans le cas présent : 1:2:1 (un homozygote dominant / deux hétérozygotes / un homozygote récessif).

De nombreuses personnes ne savent pas qu'elles sont porteuses du gène CFTR jusqu'à ce que leur enfant soit diagnostiqué comme atteint de mucoviscidose. Les personnes qui pensent être porteuses de la maladie peuvent subir un test génétique qui déterminera sa présence.

Bien que les porteurs sains de la mucoviscidose soient généralement asymptomatiques, certains ont développé des symptômes liés à la mucoviscidose, tels que des infections respiratoires ou une stérilité, chez l'homme. (17) (9)

## PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE

### UNE MALADIE MULTISYSTEMIQUE

Chez les personnes en bonne santé, la protéine CFTR fonctionne comme un canal ionique laissant passer l'ion chlorure. La protéine CFTR se trouve dans les cellules épithéliales de plusieurs systèmes de l'organisme, dont :

- Les voies respiratoires,
- Les voies digestives,
- Les glandes sudoripares et
- Le canal déférent des testicules.

La mucoviscidose est donc une affection multi systémique, se manifestant par une grande variété de symptômes. (18)

### PROTEINE CFTR : STRUCTURE ET FONCTION

Les cellules épithéliales sont enveloppées par une membrane plasmique, composée de molécules lipidiques et de molécules protéiques. Les protéines font office de canaux permettant le déplacement des substances entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ces fonctions régulent les milieux intérieurs et extérieurs des cellules.

Bien que le rôle de la protéine CFTR ne soit pas parfaitement compris, l'une de ses principales fonctions consiste à réguler le transport des ions chlorure, négatifs ( $\text{Cl}^-$ ) à travers la membrane plasmique des cellules épithéliales, régulé par l'AMP cyclique (AMPc), et consommateur d'énergie (ATP). La protéine CFTR forme un pore dans la membrane plasmique, à travers lequel peuvent passer les ions chlorures.

Ce canal étant très spécifique, il ne laisse passer que les ions sélectionnés ; de plus, il ne s'ouvre qu'en réponse à un signal particulier. Le transport des ions chlorures permet de contrôler le mouvement de l'eau dans les tissus, ce qui est essentiel pour la production normale de mucus.

La protéine CFTR régule également d'autres canaux, tels que ceux transportant les ions sodium à travers les membranes cellulaires. (19)

### LE MUCUS

Le mucus est un élément liquide essentiel du système de défense de l'appareil respiratoire. Il capte les aérocontaminants puis, avec le tapis muco-ciliaire et la toux, permet leur élimination.<sup>1</sup> Le mucus est sécrété par les glandes sous-muqueuses.

La couche de mucus est constituée de 97 % d'eau. Sa teneur en eau est un paramètre essentiel de son efficacité.<sup>1</sup>

Les cils des cellules ciliées de l'épithélium bronchique baignent dans le mucus. Leur fonction vibratile leur permet de battre dans le mucus, de le faire progresser afin de l'éliminer. C'est le mécanisme de clairance muco-ciliaire. Ce mécanisme dépend de la viscosité, donc de l'hydratation du mucus.

Dans la mucoviscidose, la mutation du gène CFTR réduit la sécrétion du chlore et augmente l'absorption du sodium, ce qui conduit à une déshydratation du mucus et une réduction de la clairance favorisant les infections et l'inflammation. En effet le mucus pauvre en eau est plus visqueux, se déplace moins vite et allonge le temps de contact avec les aérocontaminants.

## PROTEINE CFTR ET MUCOVISCIDOSE

Les protéines CFTR défectueuses entravent le fonctionnement normal du canal chlorure. Ceci empêche la libre circulation des ions chlorure et de l'eau à travers la membrane plasmique. Le niveau de perturbation varie en fonction de la mutation génétique spécifique des patients.

Il peut donc inclure une diminution du fonctionnement, une maturation défectueuse de la protéine, ainsi qu'une dégradation précoce, voire une absence totale de synthèse de la protéine CFTR. De ce fait, le flux habituel d'ions chlorure et d'eau entrant et sortant des cellules est entravé, et, par conséquent, les cellules produisent un mucus anormalement épais.

Ce mucus épais favorise la colonisation bactérienne, l'infection et l'inflammation. Il obstrue les poumons, ainsi que les conduits de l'appareil digestif.

## ATTEINTES RESPIRATOIRES DANS LA MUCOVISCIDOSE

Le lien entre les atteintes respiratoires et la protéine CFTR n'est pas parfaitement compris. Cependant, plusieurs théories expliquent les deux principaux problèmes respiratoires dans la mucoviscidose (obstruction par un mucus épais et infection chronique) :

- Une réduction du transport de l'ion chlorure entraîne une diminution significative du transport de l'eau. Ceci engendre une déshydratation de la surface épithéliale des voies respiratoires, ainsi que la production d'un mucus épais. Ce dernier est difficile à expectorer, ce qui augmente la sensibilité aux infections. (17)
- La libération de globules blancs et d'ADN bactérien (après la mort cellulaire) augmente la viscosité du mucus. Le mucus épais est une cible facile de la colonisation et de la prolifération des bactéries. (17)
- L'augmentation du nombre de sites de fixation des cellules épithéliales pour *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose est considérée comme l'une des raisons expliquant pourquoi les bactéries peuvent coloniser si facilement les voies respiratoires. (20)
- Les ions chlorure négatifs attirent les ions sodium positifs, de sorte que la réduction du transport d'ions chlorure chez les patients atteints de mucoviscidose entraîne des concentrations de sel élevées dans les épithéliums respiratoires.
  - *Ceci peut potentiellement diminuer les propriétés bactéricides de la fine couche de liquide qui recouvre les voies respiratoires.* (21) (22)
  - *Il est également probable que de fortes concentrations de sel peuvent donner lieu à un dysfonctionnement des défensines puisqu'elles sont sensibles au sel.* (23)

## INFECTIONS

Le système broncho-pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose est très sensible aux infections. Le dysfonctionnement du canal CFTR engendre une accumulation et une stagnation de mucus, environnement favorable à la colonisation par des microorganismes. Les microorganismes susceptibles d'infecter les voies respiratoires sont des bactéries, des champignons et des virus. La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la mucoviscidose. (24) (25)

### BACTERIES RESPONSABLES D'INFECTIONS PULMONAIRES

Les principales bactéries responsables des infections dans la mucoviscidose sont (2) (26):

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia cepacia*
- *Achromobacter xylosoxidans*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Chronologiquement, les premiers germes contaminants sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Ils précèdent de quelques mois à plusieurs années la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*. (25)

Du côté des champignons, on retrouve fréquemment dans les expectorations des patients, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ou *Scedosporium apiospermum*. (27)

Les infections virales quant à elles peuvent avoir un rôle aggravant de la maladie. (27)

Selon le RFM, les bactéries cliniquement importantes selon l'âge sont (2) :

- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus meti S*
- *Staphylococcus meti R*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*

L'écologie bactérienne peut être différente d'un continent à l'autre.

---

### HAEMOPHILUS INFLUENZAE

*Haemophilus influenzae (H.i)* est un petit bacille (coccobacille) Gram négatif. (28) (29) Il fait partie de la flore commensale des voies respiratoires et de la cavité buccale de l'homme (50 à 80 % des individus). Il provoque des infections invasives graves tout particulièrement chez les enfants de moins de 1 an et chez les personnes très âgées.

*Haemophilus influenzae* fait partie des germes les plus fréquemment isolés chez les enfants atteints de mucoviscidose. (30) Les données du RFM montrent que 40 % des enfants de 0-4 ans ont présenté au moins une fois dans l'année un ECBC positif à *Haemophilus influenzae*. Cette fréquence reste importante jusqu'à l'âge de 10 ans puis diminue nettement à l'adolescence et à l'âge adulte. (2)

*Staphylococcus aureus* (SA) est un cocci Gram +, commensal des voies aériennes supérieures. (25) SA est présent chez 32 % des sujets sains et chez 66 % des patients atteints de mucoviscidose. Cela diffère de PA, qui n'est jamais retrouvé à l'état commensal dans les voies respiratoires<sup>2</sup>. Dans la mucoviscidose, différents types de SA peuvent être distingués selon le critère choisi :

- Critère de sensibilité à la méticilline : les SA sensibles à la méticilline (SASM) et les SA résistants à la méticilline (SARM). Les données actuelles ne retiennent pas la présence de SARM comme facteur prédictif d'une évolution plus sévère de la mucoviscidose.
- Critère morphologique : certaines souches de SA, appelées « variants à petites colonies » ou « colonies naines », sont des variants bactériens à localisation intracellulaire, à l'abri des défenses de l'hôte et des antibiotiques.

*Staphylococcus aureus* (SA) est l'un des premiers agents pathogènes contaminant les voies aériennes. (31) Selon le Registre Française de la Mucoviscidose en 2021, plus de 50 % des patients de moins de 4 ans sont contaminés, avec un pic de prévalence chez les enfants de 10 à 14 ans ( $\approx 75\%$ ) contre seulement environ 25 % entre 15 et 40 ans. (2) Tous âges confondus, en 2021, 60,9 % des patients étaient infectés par un Staphylocoque dont 54,4 % de Staph. Méti S (sensibles à la méticilline ou SASM) et 7,4 % de Staph. méti R (résistants à la méticilline ou SARM). (2)

*Staphylococcus aureus* colonise fréquemment l'intérieur des narines. Environ 37 % des enfants de 1 à 19 ans sont concernés. Elle est souvent sans conséquences pour l'hôte, mais constitue un réservoir important pour la contamination des tiers. (25)

*Staphylococcus aureus* peut devenir pathogène chez les patients fragilisés et chez les immunodéprimés. (25) Il adhère à l'épithélium respiratoire grâce à certains constituants de sa paroi (acide teichoïque) et échappe ainsi aux premières défenses de l'organisme (escalator muco-ciliaire). (31)

*Staphylococcus aureus* participe à la dégradation pulmonaire et favorise l'adhésion de *P. aeruginosa* en démasquant des récepteurs épithéliaux<sup>3</sup>. On observe souvent de ce fait une colonisation à *P. aeruginosa* postérieure à celle par *S. aureus*. Ainsi, beaucoup de patients sont colonisés par les deux germes conjointement<sup>2</sup>.

On dissocie les souches méti-R et les souches méti-S. En effet, *S. aureus* méti-R a un pouvoir pathogène plus important que *S. aureus* méti-S. Cela s'expliquerait par la production spécifique de toxines et de facteurs de virulence par la souche méti-R, entraînant une augmentation de l'inflammation des voies respiratoires. (32)

- Dans une étude américaine en 2007, les patients colonisés par des souches méti-R avaient un VEMS significativement diminué par rapport aux patients affectés par les souches méti-S.

Les souches de *S. aureus* sont habituellement sensibles à de nombreux antibiotiques comme les céphalosporines, cotrimoxazole, acide fusidique... Cependant, la présence de *S. aureus* méti-R est associée à un usage plus important des antibiotiques<sup>4</sup>. Dans les formes sévères et pour les souches résistantes à la méticilline, on utilise des bithérapies orales (triméthoprime-macrolides, fucidinérifampicine par exemple) ou par voie parentérale.

Le traitement prophylactique (avant la colonisation par *S. aureus*) ne semble pas apporter de bénéfice clinique et favoriserait l'induction de résistances et la colonisation par *P. aeruginosa*.

---

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA

*P. aeruginosa* est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans les infections des voies respiratoires dans la mucoviscidose. Dans l'histoire naturelle de la mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* (PA) apparaît après *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. (25) Elle est identifiée chez moins de 5 % des sujets sains. Ce n'est donc pas un germe commensal. C'est une bactérie ubiquitaire retrouvée dans l'environnement (eau, sol) mais aussi présente en milieu médical (Hôpital par exemple). (29)

En France, la colonisation par PA chez les patients atteints de mucoviscidose est de 39 % chez les moins de 18 ans et 80 % chez les adultes. La colonisation est d'abord intermittente au début et devient rapidement chronique.

La fréquence et la gravité de l'infection à PA caractérisent la mucoviscidose. La colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* est de valeur pronostique péjorative, car elle correspond en général à une aggravation de l'atteinte respiratoire.

Les différentes étapes de l'infection à PA sont les suivantes :

- La primocolonisation : présence de PA dans l'arbre bronchique, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps sériques spécifiques - AC) d'infection.
- La colonisation chronique : présence de PA dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois attestée par au moins 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (AC) d'infection.
- L'infection broncho-pulmonaire : primocolonisation associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour PA, l'infection peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'anticorps sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives.
- L'infection broncho-pulmonaire chronique : colonisation chronique associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour PA, l'infection chronique peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'anticorps sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives. La différence entre colonisation et infection tient à l'identification de la réponse de l'hôte : réponse humorale ou manifestations cliniques.

---

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA - LE BIOFILM

Le passage à la chronicité se traduit par des modifications des souches qui s'adaptent au milieu en sécrétant des quantités importantes d'un exo-polysaccharide visqueux (alginate) qui lui confère un aspect mucoïde sur les milieux de culture. Ce biofilm épais, adhérent, diminue notablement l'efficacité bactéricide des antibiotiques.

La diversité phénotypique de *P. aeruginosa* est très importante et mal connue. Cette bactérie se développe sous forme de micro colonies entourées d'exo polysaccharides, également appelés alginate, ce qui forme une matrice (biofilm) unissant les bactéries entre elles et aux autres structures.

Certaines souches produisent assez d'alginate pour être dites « mucoïdes ». (33) La production d'alginate peut alors atteindre trois fois la taille de la bactérie, contribuant ainsi à la viscosité des sécrétions bronchiques. De plus, l'alginate a un effet anti phagocytaire sur les polynucléaires neutrophiles et réalise un véritable écran à la réponse immunitaire et à la pénétration des antibiotiques.

---

## PSEUDOMONAS AERUGINOSA - CLINIQUE

La primo-infection se fait principalement par voie aérienne à partir de l'environnement des patients, par des souches non mucoïdes généralement sensibles aux antibiotiques. A ce stade, il est encore possible de parvenir à une éradication plus ou moins transitoire. Le traitement intensif précoce par les antibiotiques semble retarder la survenue d'une infection chronique: (34)

L'existence de trois examens cyto bactériologiques des crachats successifs à un mois d'intervalle isolant *P. aeruginosa* définit le passage à la chronicité. Ce sont alors des souches mucoïdes qui colonisent les voies aériennes. Leur incidence augmente avec l'âge et l'évolution de la maladie. (33)

Les souches mucoïdes de *P. aeruginosa* sont associées à une dégradation de l'état clinique et de la fonction pulmonaire, ainsi qu'à un risque plus important de mortalité. L'infection par les souches mucoïdes est également associée à une augmentation de la réponse immunitaire. (35) La présence d'anticorps anti-pyocyanique dans le serum authentifie le stade d'infection chronique qui se traduit par une dilatation des bronches aboutissant progressivement à l'insuffisance respiratoire. (36) Les cures d'antibiotiques sont alors récurrentes : trois à quatre fois par an.

Pedersen et Coll ont mené une étude en 1992 afin de comparer les souches non mucoïdes et les souches mucoïdes. Ils suggèrent que les anticorps dirigés contre *P. aeruginosa* contribuent à la dégradation de la fonction pulmonaire. La réponse immunitaire causerait une inflammation qui serait à l'origine du dommage des tissus.

Chez les patients atteints par les souches mucoïdes, la réponse immunitaire était plus importante, le VEMS et l'état nutritionnel plus diminués que chez les patients infectés par les souches non mucoïdes. Cette différence pourrait être due à la grande quantité d'alginate sécrétée par ces germes. De plus, tous les patients décédés étaient contaminés par *P. aeruginosa* mucoïde. (35) Malheureusement la bactérie développe une résistance, et avec le temps, réapparaît inéluctablement dans les sécrétions bronchiques. (34) En effet, grâce à la faible perméabilité de sa membrane externe, à la production de bêta-lactamase et à sa capacité de mutation, ce germe peut devenir multirésistant. L'éradication de l'infection pulmonaire après ce stade est généralement impossible. (37)

L'infection à *PA* constitue un tournant évolutif péjoratif de la mucoviscidose<sup>2</sup>. Ainsi, il est établi que les patients n'ayant pas développé d'infection chronique par *PA* ou *Burkholderia cepacia* (*BC*) conservent une espérance de vie d'environ 40 ans, mais ce chiffre tombe à 30 ans en cas d'infection chronique par *PA*, voire à 16 ans en cas d'infection chronique par *BC*. Il convient donc de retarder le plus possible la primocolonisation et d'envisager un traitement antibiotique pour tous les patients présentant une infection chronique par *P. aeruginosa*. (62)

---

## STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

*Stenotrophomonas maltophilia* faisait initialement partie du genre *Pseudomonas*. Puis il a été classé dans le genre *Xanthomonas*, et en 1993 dans celui des *Stenotrophomonas*. (37) Ce dernier genre est constitué de quatre espèces mais seule *S. maltophilia* est connue pour engendrer des infections chez les humains. *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. m*) est un bacille Gram négatif présent dans l'environnement (eau, sol, plantes) et en milieu hospitalier. (29) (38) Elle est considérée comme un germe classique mais peu fréquent dans la mucoviscidose. (39) Cependant la prévalence de la colonisation par *S. m* semble augmenter. (40) En 2000, 5 % des patients ont présenté au moins une fois dans l'année un ECBC positif à *Stenotrophomonas maltophilia* contre 9,3 % en 2021. (2)

L'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* s'est révélée être un facteur prédictif d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation et la prise d'antibiotiques. Toutefois à l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandation claire sur la prise en charge de cette infection. *Stenotrophomonas maltophilia* est capable de former un biofilm autour d'elle-même ou avec d'autres espèces pathogènes, ce qui augmente sa résistance vis-à-vis des phagocytes et des antibiotiques. (41)

---

## STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA ET MUCOVISCIDOSE :

*Stenotrophomonas maltophilia* est considérée comme émergent opportuniste dans la mucoviscidose. En effet, dans le cadre de cette pathologie, elle a été isolée avec une fréquence croissante ces dernières années dans les voies respiratoires des patients. Les patients plus âgés seraient d'avantage colonisés par cette bactérie que les patients jeunes<sup>1</sup>.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés :

- Un état de santé précaire,
- Un traitement médical incluant des cathéters intra-vasculaires et des dispositifs de ventilation,
- De longs séjours hospitaliers,
- L'exposition à des antibiotiques à large spectre qui favorisent en plus l'émergence de bactéries multirésistantes. En outre, le risque augmente avec la durée de l'administration et le nombre d'antibiotiques donnés<sup>2</sup>.
- Les corticoïdes par voie orale,
- L'utilisation de plusieurs antibiotiques et
- La mise en évidence d'*A. fumigatus*...

... sont associés à la présence de *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>3</sup>.

Etant donné sa grande résistance face aux antibiotiques, il est difficile de traiter ce germe. Le cotrimoxazole, seul ou en association, reste le traitement de choix. En seconde intention, il est possible d'utiliser l'association acide clavulanique-ticarcline<sup>2</sup>. En revanche, la bactérie est résistante vis à vis des pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, quinolones, aminoglycosides, tétracyclines<sup>2</sup> et résiste à des fortes concentrations de tobramycine<sup>1</sup>.

---

## BURKHOLDERIA CEPACIA

*Burkholderia cepacia* est une bactérie phytopathogène environnementale (riz, oignon, amibes) qui survit en milieu humide et qui se trouve aussi dans les milieux hospitaliers. (29) C'est un des germes les plus graves dans la mucoviscidose car il peut conduire à un « syndrome cepacia » avec fièvre élevée, bactériémie, pneumonie nécrosante et décès rapide. (27)

Ces espèces sont des pathogènes opportunistes dont seulement certaines ont une capacité accrue à coloniser puis d'infecter les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Cette colonisation à une valeur péjorative dans l'évolution de la maladie. L'infection chronique à *Burkholderia cepacia* est un facteur pronostic péjoratif après la transplantation. (29) (36) Selon le RFM, 2 % des patients étaient infectés par *Burkholderia cepacia* en 2021. (2) L'âge moyen des patients était de 22 ans. Il apparaît que la première culture positive à *Burkholderia cepacia* apparaît à un âge moyen de 16,6 ans.

---

## BURKHOLDERIA CEPACIA ET COMPLEXE CEPACIA

*Burkholderia cepacia* fait également partie des pathogènes émergents de la mucoviscidose. La sévérité des infections provoquée par ce germe est variable selon les patients et les souches, allant du portage chronique à l'infection grave évoluant jusqu'au décès en quelques semaines ou mois. On distingue dans le complexe *Burkholderia cepacia* 9 génomovars et 17 espèces. Par exemple une colonisation par le génomovar III est associée à une détérioration rapide de la fonction pulmonaire. (33)

*Burkholderia gladioli* a été mis en évidence dans une importante proportion d'infections au cours de la mucoviscidose. Cette espèce n'appartient pas au complexe *B. cepacia*.

*B. multivorans* et *B. cenocepacia* sont également largement impliqués dans les infections dues au complexe *B. cepacia* puisqu'ils représentent presque 70 % d'entre elles. (37) Les espèces de ce complexe entraînent une détérioration rapide de la fonction respiratoire en passant par une pneumonie nécrosante, une bactériémie et une septicémie.

*B. cepacia* est résistant à de nombreux antibiotiques, tels que les aminosides, les carboxylpénicillines, la colistine (Colimycine®). La tazocilline, la ceftazidime, la ciprofloxacine sont actifs mais non bactéricides. Les associations d'antibiotiques sont donc intéressantes pour traiter ce germe du type méropénème-rifampicine-ciprofloxacine. (36) (33) La doxycycline peut être utilisée seule en relais. (36) Malheureusement, *B. cepacia* acquiert, malgré tout, des mécanismes de résistance multiple le rendant résistant à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible. (33)

---

## ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

*Achromobacter xylosoxidans* est une des bactéries émergentes les plus importantes dans la mucoviscidose. C'est un bacille Gram – retrouvé dans l'environnement et dans les milieux hospitaliers, souvent à l'origine d'infection nosocomiales. (42) Selon le RFM, en 2012, 5,4 % des patients étaient infectés par *Achromobacter xylosoxidans*.

L'infection chronique à *Achromobacter xylosoxidans* peut entraîner une dégradation de la fonction pulmonaire. *Achromobacter xylosoxidans* est une bactérie qui présente d'importantes capacités pathogènes (constitution de biofilm, résistance aux antibiotiques, croissance anaérobie).

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

### ATTEINTES RESPIRATOIRES

La mucoviscidose est une maladie génétique grave, mortelle, atteignant principalement les voies digestives et respiratoires. Les soins sont lourds, contraignants et quotidiens.

### PROTEINE CFTR DEFECTUEUSE

Le lien entre les atteintes respiratoires et la protéine CFTR n'est pas parfaitement compris. Cependant, plusieurs théories expliquent les deux principaux problèmes respiratoires dans la mucoviscidose (obstruction par un mucus épais et infection chronique) :

- Une réduction du transport de l'ion chlorure entraîne une diminution significative du transport de l'eau. Ceci engendre une déshydratation de la surface épithéliale des voies respiratoires, ainsi que la production d'un mucus épais. Ce dernier est difficile à expectorer, ce qui augmente la sensibilité aux infections. (17)
- La libération de globules blancs et d'ADN bactérien (après la mort cellulaire) augmente la viscosité du mucus. Le mucus épais est une cible facile de la colonisation et de la prolifération des bactéries.
- L'augmentation du nombre de sites de fixation des cellules épithéliales pour *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose est considérée comme l'une des raisons expliquant pourquoi les bactéries peuvent coloniser si facilement les voies respiratoires. (20)
- Lorsqu'elle fonctionne normalement, la protéine CFTR permet de se débarrasser de la bactérie *P. aeruginosa* du poumon. Une protéine CFTR défectueuse rend un patient atteint de mucoviscidose sensible à une infection bactérienne chronique. (43)
- Les ions chlorure négatifs attirent les ions sodium positifs, de sorte que la réduction du transport d'ions chlorure chez les patients atteints de mucoviscidose entraîne des concentrations de sel élevées dans les épithéliums respiratoires. Ceci peut potentiellement diminuer les propriétés bactéricides de la fine couche de liquide qui recouvre les voies respiratoires. (21) (22)
- Il est également probable que de fortes concentrations de sel puissent donner lieu à un fonctionnement défectueux des défensines puisqu'elles sont sensibles au sel. (23)

### CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

Les cycles d'infection chronique et de réponse inflammatoire sont fréquents chez les patients atteints de mucoviscidose. Ils contribuent aux lésions structurelles des tissus pulmonaires et à la dégradation des échanges gazeux.

### COLONISATION PULMONAIRE :

Les poumons des patients souffrant de mucoviscidose sont généralement colonisés dès le plus jeune âge. *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les deux principales bactéries colonisant et infectant les poumons des jeunes patients atteints de mucoviscidose.<sup>1</sup> *Pseudomonas aeruginosa* (*P.a*) devient la principale bactérie en cause pour la maladie. La colonisation initiale par *P.a* se fait par les souches non-mucoïdes. Cependant, lorsque la bactérie développe une résistance aux antibiotiques, la plupart d'entre elles passent à une forme mucoïde.<sup>1</sup> Du fait de cette protection accrue, l'éradication des formes mucoïdes de *P.a* est moins facile que celle des souches non mucoïdes. (44)

## OBSTRUCTION BRONCHIQUE :

L'épais mucus qui caractérise les patients souffrant de mucoviscidose génère des obstructions physiques des passages les plus étroits du système respiratoire, ainsi qu'une restriction de l'entrée d'air. L'inflammation des bronches et la lésion des alvéoles sont des conséquences fréquentes, et les symptômes incluent une toux, une respiration sifflante et un essoufflement. L'insuffisance respiratoire peut survenir lorsque la fonction pulmonaire diminue au point que l'organisme est incapable d'échanger une quantité suffisante d'oxygène et de dioxyde de carbone, ce qui entraîne des concentrations élevées de dioxyde de carbone et de faibles taux d'oxygène dans le sang. Dans ces cas-là, le patient pourra nécessiter le soutien d'un respirateur.

## AUTRES COMPLICATIONS DE LA MUCOVISCIDOSE :

Les voies aériennes supérieures peuvent également être affectées. L'altération de la viscosité du mucus dans les sinus peut donner lieu à une infection et une inflammation chronique de ces derniers (sinusite chronique). (45) Le gonflement des membranes muqueuses, associé aux sinusites chroniques et aux polypes nasaux peut engendrer une érosion de la paroi nasale. (1)

La réduction de la fonction pulmonaire peut entraîner des complications secondaires dans d'autres régions de l'organisme. Par exemple, le muscle cardiaque peut être endommagé en raison d'une réduction des niveaux d'oxygène dans le sang, obligeant le cœur à un effort supplémentaire.

L'hippocratisme digital désigne l'épaississement des tissus à la base des ongles des doigts et des pieds, donnant aux ongles un aspect bombé et déformant le bout des doigts. Il concerne de nombreux patients souffrant de mucoviscidose. La cause réelle de l'hippocratisme digital est inconnue, mais elle serait liée à la fonction pulmonaire. Le degré d'hippocratisme digital pourrait être utilisé pour mesurer la progression des maladies pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose. (46)

## ATTEINTES DIGESTIVES

Comme dans le cas du système respiratoire, la protéine CFTR défectueuse peut provoquer la sécrétion d'un mucus épais, qui entraîne l'obstruction de l'appareil digestif. (17) Des obstructions récurrentes de l'appareil digestif peuvent entraîner un syndrome d'occlusion distale de l'intestin (DIOS). L'inflammation, une lésion cicatricielle et des strictions peuvent provoquer une occlusion intestinale par fécalome ou l'invagination d'une partie de l'intestin dans une autre section de l'intestin. Une obstruction complète peut provenir de la formation d'adhésions, et peut nécessiter une intervention chirurgicale afin de retirer une partie de l'intestin. (45)

Dans le pancréas, l'obstruction des canaux peut donner lieu à une diminution des enzymes pancréatiques libérés dans le duodénum.<sup>18</sup> Les canaux biliaires du foie peuvent également être obstrués par un mucus épais, entraînant une accumulation et un excès d'acides biliaires dans le sang.

Près de 90 % des patients atteints de mucoviscidose souffrent d'insuffisance pancréatique, les 10 % restants ne présentant aucune altération de leur fonction pancréatique.

- Ceci est dû à des variations de la mutation du gène CFTR : les patients homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  souffrent quasiment toujours d'une insuffisance pancréatique ; les patients hétérozygotes pour une ou deux mutations, tendent à ne présenter aucune altération de leur fonction pancréatique. (12)

## CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES AU NIVEAU DU PANCREAS

La plupart des patients atteints de mucoviscidose souffrent d'insuffisance pancréatique ; de ce fait, Andersen a donné le nom de « fibrose kystique du pancréas » à la maladie en raison des lésions (kystiques et fibrotiques) observées dans le tissu pancréatique. (47)

À la fois les fonctions exocrines et endocrines du pancréas sont affectées par la mucoviscidose. Le mucus épais bloque les canaux pancréatiques, ce qui entraîne une réduction de la sécrétion des enzymes pancréatiques dans

le duodénum. (17) Ceci génère une accumulation des enzymes dans le pancréas, pouvant donner lieu à une autodigestion du pancréas, provoquant parfois une pancréatite. (45)

Lorsque les enzymes pancréatiques ne peuvent pas atteindre l'intestin grêle, la digestion ne peut être complète ; les protéines, les glucides et les graisses partiellement dégradés passent alors dans le gros intestin, où ils sont excrétés dans les fèces. Sans apport extérieur d'enzymes, les patients atteints de mucoviscidose peuvent souffrir d'une malabsorption, ce qui engendre une malnutrition, un déficit de croissance et une prise de poids insuffisante. De plus, la réduction de la sécrétion d'ions bicarbonate signifie que les sécrétions exocrines subsistantes ne peuvent fonctionner à leur niveau optimal, l'acidité gastrique dégradant ces enzymes avant même que ces derniers ne remplissent leurs fonctions.

Bien que la mucoviscidose affecte directement les cellules acineuses, les lésions causées au tissu pancréatique peuvent également affecter les cellules  $\beta$  et  $\alpha$  des îlots de Langerhans, entraînant un dysfonctionnement endocrinien et une production d'insuline et de glucagon réduite, ce qui peut donner lieu à un diabète. Si la fréquence de ces symptômes augmente après l'âge de dix ans, ces derniers peuvent généralement être maîtrisés à l'aide de faibles doses d'insuline. Le diabète concerne 35 % des patients atteints de mucoviscidose âgés entre 20 et 29 ans, et 43 % des patients âgés de plus de 30 ans. (48)

---

## CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES AU NIVEAU DU FOIE ET DE LA VESICULE BILIAIRE

La déficience en protéine CFTR dans les cellules épithéliales qui tapissent les canaux biliaires peut entraîner une réduction du transport de l'eau, engendrant une viscosité accrue de la bile.<sup>27</sup> Les canaux biliaires peuvent être obstrués par d'épaisses sécrétions, des acides biliaires s'accumulant et formant un trop-plein dans le foie et la vésicule biliaire.<sup>18</sup> En cas d'aggravation, les acides biliaires peuvent avoir un effet toxique et entraîner une cirrhose obstructive et une maladie hépatique. (17) (45) Près de 15 % des jeunes adultes atteints de mucoviscidose souffrent de calculs dus à une anomalie du mucus dans la vésicule biliaire et à une malabsorption des acides biliaires.

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire naturel administré aux patients atteints de mucoviscidose afin de prévenir les maladies hépatiques. (49)

---

## CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES AU NIVEAU DE L'INTESTIN GRELE ET DU GROS INTESTIN

Les patients atteints de mucoviscidose souffrant d'une insuffisance pancréatique commencent par présenter un déficit en vitamines liposolubles, ainsi qu'une malabsorption des graisses, des protéines et des glucides, ce qui entraîne un déficit de croissance, des flatulences, ainsi qu'une distension et des douleurs abdominales. La malabsorption provoque également une stéatorrhée, assortie de fèces fréquemment volumineuses, nauséabondes, grasses et flottant dans l'eau. (50)

Les selles volumineuses, les quintes de toux et la malnutrition exposent les patients atteints de mucoviscidose à un risque accru de prolapsus rectal, qui survient chez 20 % des patients. (51)

Les sels biliaires, l'acide biliaire et les débris (méconium) sont des matières que l'on retrouve dans les intestins des nouveau-nés, mais qui sont généralement évacuées avant ou peu après la naissance.

L'iléus méconial est une occlusion intestinale, les nouveau-nés ne parviennent pas à évacuer le méconium et qui touche entre 7 à 10 % des patients atteints de mucoviscidose. Les nouveau-nés souffrant d'iléus méconial souffrent d'une grave distension abdominale, et parfois d'un érythème (rougeurs de la peau) et d'un œdème (excès de liquide) de la paroi abdominale. En cas de complication, un iléus méconial peut constituer une urgence chirurgicale.

## ATTEINTES GENITALES

Près de 97 % des hommes atteints de mucoviscidose sont stériles. (52) Dans la plupart des cas, ceci découle de l'absence ou de l'obstruction du canal déférent, bien que l'épididyme puisse également manquer. (53) Si la production de spermatozoïdes et les fonctions sexuelles ne sont pas affectées, (17) la croissance et le développement sexuels peuvent être ralentis. La fertilité féminine peut être légèrement affectée en raison d'épaisses sécrétions cervicales agissant comme une barrière pour les spermatozoïdes ; cependant, nombre de femmes souffrant de mucoviscidose ont mené des grossesses à terme. (1) (17)

## AUTRES ATTEINTES

### GLANDES SUDORIPARES

La sueur est une solution aqueuse produite par les glandes sudoripares de la peau. Sa principale fonction est de réguler la température, en refroidissant le corps lorsqu'elle s'évapore de la surface de la peau. La sueur joue également un rôle d'excrétion des déchets tels que le sel (chlorure de sodium) et de faibles quantités d'urée.

La sueur parvient à la surface de la peau par le biais de canaux étroitement enroulés sur eux-mêmes, en provenance des glandes sudoripares. Chez les individus en bonne santé, les ions sodium et chlorure indispensables sont réabsorbés par l'organisme, tandis que les excès de sel sont excrétés.

Les patients atteints de mucoviscidose ne transpirent pas plus que la normale ; cependant, ils perdent une plus grande quantité de sel dans la sueur. (17) Des anomalies de transpiration peuvent entraîner des bouffées de chaleur une déplétion sodée. (1)

### OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est une maladie osseuse au cours de laquelle les tissus osseux se détériorent, occasionnant des os poreux et sujets aux fractures. Des problèmes de malnutrition (carence en protéines, en graisses et en vitamines liposolubles) ainsi qu'un faible poids corporel peut entraîner un risque accru de développer une ostéoporose. (54) Les patients atteints de mucoviscidose doivent recevoir des soins nutritionnels et sont souvent obligés de prendre des compléments alimentaires artificiels, ainsi que des enzymes digestifs.

### EFFETS PSYCHOLOGIQUES

La mucoviscidose n'atteint pas que le patient, elle concerne également toute sa famille. La maladie affecte tous les niveaux de la vie des patients, en raison des restrictions physiques qu'elle entraîne, du nombre important de médicaments à prendre et des visites fréquentes à l'hôpital. La plupart des patients atteints de mucoviscidose comprennent qu'ils ne vivront pas aussi longtemps que les personnes non touchées. Ils ont donc du mal à trouver leur place dans leur entourage et à relever des défis supplémentaires lors de leur scolarité ou au travail.

L'éducation sur la mucoviscidose peut aider les patients et leurs familles à gérer l'impact émotionnel d'un diagnostic. L'espoir fait partie intégrante du cheminement des familles et des patients. L'entourage peut donc avoir du mal à comprendre des espoirs et des attentes qui sont peu réalistes. Les programmes d'éducation débutent peu après le diagnostic, et fournissent aux patients et à leur famille des conseils pratiques ainsi qu'un soutien psychologique. Une éducation et un soutien adaptés autour de la maladie peuvent réduire ces effets négatifs sur les patients et leur famille.

## SYNTHESE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose peut affecter plusieurs systèmes de l'organisme et produire une série d'effets qu'il n'est pas toujours possible de prévoir et dont la gravité peut varier d'un patient à un autre. Les caractéristiques cliniques les plus fréquemment rapportées incluent :

- Caractéristiques respiratoires
  - *Toux*
  - *Obstruction des voies respiratoires par un mucus épais*
  - *Respiration sifflante*
  - *Essoufflement*
  - *Infection respiratoire et pulmonaire récurrente*
  - *Sinusite*
  - *Polypes nasaux*
  
- Caractéristiques non respiratoires
  - Appareil digestif :
    - *Signes de malnutrition, tels que la fatigue, un retard de croissance et une prise de poids insuffisante malgré un bon appétit*
    - *Distension de l'abdomen chez l'enfant*
    - *Selles molles*
    - *Selles volumineuses et nauséabondes*
    - *Iléus méconial (occlusion intestinale) chez les nouveau-nés*
    - *Prolapsus rectal*
  - Appareil génital :
    - *Retard de la puberté*
    - *Stérilité masculine*
  
- Autres caractéristiques :
  - *Teneur en sel de la sueur excessive*
  - *Hippocratisme digital*
  
- Ostéoporose

### INTRODUCTION

La mucoviscidose est l'une des pathologies qui ont connu les progrès les plus importants au cours des dernières décennies. Le gain en termes d'espérance de vie à la naissance (de 29 ans en 1992 à 50 ans en 2021) le démontre sans ambiguïté. Ces améliorations sont dues largement à des avancées scientifiques majeures, portant notamment sur la compréhension de la maladie (identification du gène CFTR responsable de la maladie en 1989 et décryptage du fonctionnement du canal chlore), le dépistage national et les stratégies thérapeutiques dès la naissance. La prise en charge des soins s'est améliorée grâce à la création en 2002 des Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM, au nombre de 45 en France), qui coordonnent les soins et proposent une approche multidisciplinaire au domicile déterminante dans cette pathologie. Les CRCM ont des rôles variés (diagnostic, stratégie de prise en charge, éducation thérapeutique, soutien psychosocial, formation des professionnels de la prise en charge au domicile, recherche clinique, etc.). Outre l'expertise, les équipes des CRCM offrent la possibilité de bénéficier des traitements les plus innovants grâce aux essais cliniques. Les CRCM sont en lien permanent avec d'autres structures, hospitalières ou extrahospitalières, dans lesquelles les patients peuvent être pris en charge, et interviennent lors de la survenue d'une complication au cours de la maladie.

### DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

La mucoviscidose, de transmission autosomique récessive (non liée au sexe), est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance dans les populations blanches. Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le pancréas, l'intestin et le foie. Certaines formes mono ou peu symptomatiques peuvent se révéler à l'âge adulte.

### CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Les circonstances du diagnostic sont (55):

- Le dépistage néonatal systématique généralisé depuis 2002 (sensibilité 95 %) ;
- Des antécédents familiaux (test de la sueur pour la fratrie d'un enfant atteint) ou après conseil génétique dans les suites d'un diagnostic ;
- Les signes cliniques évocateurs (56) :
  - *Une occlusion intestinale à la naissance que l'on désigne souvent sous le nom "d'iléus méconial"*
  - *Une prise de poids insuffisante malgré un appétit vorace*
  - *Une mauvaise digestion*
  - *Des douleurs abdominales et des selles abondantes*
  - *Une toux sèche, répétitive et épuisante*
  - *Une sueur particulièrement salée*
  - *Un prolapsus rectal chez l'enfant*
  - *Des troubles de la fertilité à l'âge adulte*
  - *Des troubles ORL : polypose nasale et sinusite chronique*

En 2021, 144 nouveaux patients ont été diagnostiqués en France : 91 après dépistage néonatal, dont 16 après "iléus méconial" et 53 devant des symptômes (problèmes respiratoires ou troubles digestifs essentiellement)<sup>2</sup>. La gravité de la maladie et l'identification de marqueurs biologiques ont fait apparaître la question de son dépistage en période néonatale afin d'envisager une prise en charge thérapeutique précoce. Cette réflexion a été renforcée avec la découverte du gène responsable de la mucoviscidose et la connaissance des mutations laissant envisager un dépistage génotypique fiable. Le dépistage systématique de la mucoviscidose tend à ce que chaque enfant pour lequel le diagnostic est confirmé, bénéficie d'une prise en charge immédiate selon un protocole de soins national. Le dépistage néo-natal permet une prise en charge précoce, une prévention des aggravations et permet d'accompagner l'enfant et les parents dans l'expérience de la maladie.

---

## LES AVANTAGES D'UN DIAGNOSTIC PRECOCE

Les avantages d'un diagnostic précoce de la mucoviscidose et du traitement immédiat qui s'ensuit ont été rapportés dans la littérature. Ils comprennent :

- Le traitement précoce de l'insuffisance pancréatique par une enzymothérapie de substitution
- Une diminution de la morbidité causée par des carences nutritionnelles
- Des effets positifs sur la croissance
- Un allègement de la lourdeur des soins
- Une diminution des implications pulmonaires. Par exemple, *P. aeruginosa* peut coloniser les voies respiratoires des enfants au cours des premiers mois de leur vie sans que n'apparaisse aucun symptôme, ce qui peut entraîner une infection, une inflammation et une affection pulmonaire structurelle. Un diagnostic précoce permet un traitement d'élimination de ces premières infections, ce qui retarde le développement d'une infection chronique.
- Une diminution des effets psychosociaux indésirables observés chez les parents
- Une augmentation de l'espérance de vie du patient.

---

## LES MARQUEURS DE LA MUCOVISCIDOSE

À partir des caractéristiques physiopathologiques et génétiques de la mucoviscidose, les marqueurs suivants ont été mis en évidence. Ils permettent d'envisager un dépistage et/ou un diagnostic de la maladie en période néonatale ou dans les premiers mois de la vie :

- La trypsine immunoréactive (TIR) est un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique dont l'élévation dans le sang en cas de mucoviscidose a été mise en évidence dès 1979. Cette augmentation résulte d'une obstruction de canaux pancréatiques par amas de protéines, *in utero*, qui génère un « relargage » d'enzymes dans le sang. Son dosage fournit une information sur le risque de mucoviscidose et doit conduire à des investigations diagnostiques. L'augmentation de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose car une obstruction temporaire des canaux peut également entraîner une élévation de la TIR dans le sang.
- La recherche de mutations du gène CFTR. La recherche des mutations génétiques les plus fréquentes propres à la mucoviscidose, par des techniques de biologie moléculaire, est envisageable pour confirmer ou infirmer le diagnostic de mucoviscidose ;
- La concentration en chlorure dans la sueur. Il s'agit du test de référence de la mucoviscidose. Il est utilisé partout comme test diagnostique.
- La différence de potentiel nasal (DDP). Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel transépithéliale qui peut être mesurée au niveau de la muqueuse nasale.
- La « protéine associée à la pancréatite » (pancreatitis-associated protein) (PAP) est une protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas lorsqu'il est soumis à un stress, et ce dès la vie *in utero* pour les enfants atteints de mucoviscidose. Cette protéine n'est pas synthétisée par le pancréas sain. Son dosage associé à celui de la TIR dans le cadre d'un dépistage néonatal a fait l'objet d'études pilotes en France.

---

## LE DEPISTAGE NEONATAL SYSTEMATIQUE

En France, à partir des résultats d'études menées à l'échelle régionale et des données de la littérature internationale, un programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose a été instauré en 2002. Il consiste à établir un dosage de trypsine immunoréactive (TIR) dans des prélèvements sanguins au talon. (10)

En pratique : Ce test est réalisé au 4ème jour de vie. Il consiste en un prélèvement d'une goutte de sang au talon à l'aide d'une lancette (Test de Guthrie). Le prélèvement sanguin fait ensuite l'objet de tests de dépistage pour différentes maladies génétiques : la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose chez les enfants à risque. Le dépistage de la mucoviscidose nécessite le consentement des parents, recueilli par écrit.

**Performance du test :** La détection d'un taux anormalement élevé d'enzyme digestive trypsine dans le sang peut être prédictive d'une mucoviscidose. La sensibilité du test est de 95% <sup>2</sup>. Une augmentation du taux de trypsine sanguin n'est pas spécifique à la mucoviscidose : un nouveau-né sur 200 a une hypertrypsinémie alors qu'un sur 4.000 développera réellement la maladie.

**Définitions :** La sensibilité d'un test est définie par la proportion de patients, parmi ceux ayant la maladie recherchée, dont le test est positif, en d'autres termes par la proportion de patients malades de la maladie M que le test détecte correctement (« vrais positifs »). La spécificité d'un test est définie par la proportion (%) de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif, en d'autres termes par la proportion de patients non malades de la maladie M que le test détermine correctement (vrais négatifs). (57)

---

## TEST DE LA SUEUR

Le test de la sueur repose sur la teneur élevée en sel (chlorure de sodium, NaCl) de la sueur des patients atteints de mucoviscidose.

**En pratique :** Il s'agit d'un test simple au cours duquel la transpiration est provoquée par une substance chimique appelée pilocarpine qui est introduite dans la peau. Après quelques minutes, la sueur est recueillie sur un tissu tel qu'une gaze, un papier-filtre ou dans des tubes très étroits, avant d'être envoyée pour analyse en laboratoire. Cependant, il est difficile de recueillir la sueur chez les nouveau-nés qui n'en produisent pas toujours suffisamment pour permettre une analyse par le test de la sueur. Des tests alternatifs peuvent alors être réalisés. Ce test est généralement réalisé deux fois et, si la teneur en sel de la sueur est toujours élevée, un diagnostic de mucoviscidose est posé.

**Interprétation du test :** Lorsque la concentration de chlorure dans le recueil est inférieure à 40 mmol/L (30 mmol/L chez le nourrisson), le test est considéré comme normal. Si deux taux supérieurs ou égaux à 60 mmol/L sont retrouvés, alors le diagnostic est positif. Lorsque le taux est compris entre 40 (30 chez le nourrisson) et 60 mmol/L, l'interprétation est douteuse et le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être écarté. Il est alors nécessaire de répéter les tests pour les contrôler et éventuellement de s'aider d'autres arguments cliniques et/ou paracliniques comme la différence de potentiel nasal. (10)

**Performance du test :** Sensibilité : 98% en utilisant la méthode de référence (méthode de Gibson et Cooke) -  
Spécificité : 83% (55)

---

## ANALYSE ADN - GENOTYPAGE

La recherche des mutations les plus fréquentes de la mucoviscidose par des techniques de biologie moléculaire est envisageable pour confirmer le diagnostic de mucoviscidose. À ce jour, plus de 1 800 mutations ont été identifiées au niveau du gène à l'origine de la mucoviscidose. (12)

**En pratique :** Un échantillon sanguin (ou des cellules à l'intérieur de la joue), est prélevé puis analysé au moyen d'un test établi en laboratoire. Il existe aujourd'hui de nombreux kits qui permettent de dépister en quelques heures une trentaine de mutations du gène, mutations qui sont les plus fréquemment rencontrées dans le monde. Le dépistage de ces 30 mutations permet, dans 60 % des cas, d'établir le « génotype CFTR » du patient. (58) Les éventuelles mutations du gène CFTR sur chacun des deux chromosomes sont alors identifiées ; elles sont soit identiques et le patient est homozygote pour la mutation considérée, soit différentes et le patient est dit hétérozygote composite.

Bien que l'identification de l'une de ces mutations confirme un diagnostic de mucoviscidose, l'absence de ces mutations connues peut indiquer que soit la personne n'est pas atteinte de mucoviscidose, soit qu'elle présente une mutation génétique plus rare de la mucoviscidose et non dépistée. (59)

---

## MESURE DE LA DIFFERENCE DE POTENTIEL TRANSEPITHELIAL NASAL (DDP)

La mesure de la différence de potentiel transépithélial nasal (DDP) apporte, dans les cas difficiles, une aide au diagnostic.

Principe : Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel nasal transépithélial qui peut être mesurée, notamment au niveau de la muqueuse nasale. Dans la mucoviscidose, le transport du sodium, dans le sens d'une réabsorption, est accru, alors que la sécrétion de chlorure est absente. (10)

Discussion : La place de la mesure de la DDP nasale dans le bilan de la mucoviscidose reste très discutée. Cet examen n'est pas utile au diagnostic des formes typiques de la maladie mais peut orienter le clinicien dans les formes atypiques de la mucoviscidose, à condition de l'associer à une investigation soigneuse de la muqueuse nasale. En effet, l'inflammation, la polypose nasale et l'infection modifient la valeur de la DDP nasale de base. (60)

---

## PROTOCOLE DE TEST

En Europe, tous les protocoles actuels reposent sur le TIR en tant que test primaire et sur le test de la sueur pour confirmer ou exclure le diagnostic de mucoviscidose. Les protocoles de tests sont habituellement constitués des trois éléments principaux suivants : (61)

- 1- Le test TIR initial avec prélèvement d'une goutte de sang.
- 2- En cas de résultat positif, étude du génotype à la recherche des mutations du gène CFTR et/ou répétition des tests TIR (deuxième prélèvement d'une goutte de sang).
- 3- Les résultats positifs sont ensuite suivis d'un test de la sueur visant à les confirmer.

### OBJECTIFS

Il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose. Les traitements actuels sont symptomatiques et la prise en charge a pour objectifs :

- D'éduquer le patient et/ou les parents
- D'identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires
- De maintenir un état nutritionnel optimal
- De maintenir la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, de prévenir et traiter les exacerbations
- De prévenir, dépister et traiter précocement les complications hépatiques, intestinales, pancréatiques, rénales, ORL, et les troubles de la statique rachidienne
- D'assurer la prise en charge psychologique.

### UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE

Après une évaluation initiale (avec enquête familiale et conseils génétiques), la prise en charge inclut :

- Une prise en charge respiratoire qui repose sur :
  - La kinésithérapie respiratoire quotidienne, mise en route dès le diagnostic
  - L'aérosolthérapie (RhDNase, bronchodilatateurs, antibiotiques, corticoïdes inhalés),
  - L'antibiothérapie, en cures qui peuvent être très rapprochées ou au long cours. Certains antibiotiques peuvent être utilisés selon des modalités non conformes à l'AMM : âge du patient, posologie ou rythme d'administration ;
- Une prise en charge nutritionnelle et digestive avec :
  - Une alimentation quotidienne équilibrée et enrichie en calories, avec des compléments en sel, en vitamines A, D, E, K et bêta-carotène, oligo-éléments et magnésium si carence,
  - Des extraits pancréatiques adaptés à la richesse en graisses des aliments, des compléments nutritionnels si dégradation des paramètres, et un apport hydrique suffisant (chaleur, sport) ;
- Une éducation thérapeutique et des conseils de mode de vie : essentielle, elle est réalisée par tous les intervenants du CRCM (voir diapo suivante) ainsi que par les professionnels libéraux et concerne :
  - La connaissance de la maladie,
  - Les règles d'hygiène et de prévention pour limiter les risques de colonisations et d'infections,
  - L'éducation respiratoire et diététique,
  - La prise des médicaments,
  - Le mode de vie pour maintenir une bonne qualité de l'environnement (éviction du tabac, mode de garde individuel plutôt que collectif), les performances respiratoires (activité physique et/ou sportive) et une qualité de vie optimale ;
  - La surveillance de l'observance, en particulier à l'adolescence, et l'aide à l'intégration scolaire [rédaction d'un projet d'accueil individualisé (PAI)] et à l'orientation professionnelle (rôle du médecin du travail pour aménager le lieu de travail) sont essentielles. L'assistante sociale et le psychologue doivent être sollicités si nécessaire ;
  - La prévention : respect du calendrier vaccinal, vaccination antigrippale, antipneumococcique, anti hépatite A (et vaccination anti coqueluche de l'entourage).

Le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) : En 2002, deux changements majeurs sont intervenus dans la prise en charge des patients : la généralisation du dépistage néonatal et la création des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), dotés d'un plateau technique performant et d'une équipe multidisciplinaire. C'est dans ce centre de soins spécialisé que le diagnostic est confirmé et annoncé, que les patients sont suivis au moins 4 fois par an et que les soins sont coordonnés en adéquation avec les capacités des patients et de leur famille.

### Le CRCM :

- Met en œuvre les recommandations nationales validées
- Assure une réponse appropriée aux problèmes médicaux des patients 24h/24 tous les jours de l'année
- Organise le transfert des patients pédiatriques vers les équipes adultes dans les meilleures conditions
- Développe l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille.

Le suivi au CRCM : Le suivi au CRCM doit être régulier (au moins tous les 2 mois jusqu'à 1 an, tous les 2 à 3 mois après 1 an, avec au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet en hospitalisation de jour ou de courte durée). Dans l'intervalle des visites au CRCM, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec un médecin référent du CRCM si besoin. Les soins spécifiques dispensés dans les centres spécialisés dans la mucoviscidose sont associés à une meilleure survie et une meilleure qualité de vie.

On dénombre 45 centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) pédiatrique, adulte ou parfois mixte sur le territoire français<sup>2</sup>, dont deux ont été labellisés « Centre de Référence » dans le cadre du premier Plan Maladies Rares en 2006 : celui de Nantes, et celui de Lyon.

---

## MUCOVISCIDOSE ET NOUVEAUX TRAITEMENTS

Les nouveaux traitements pharmacologiques de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), qui régule les transports de chlore à travers les membranes des muqueuses glandulaires du corps, représentent de nouvelles perspectives de traitement dans la mesure où les traitements disponibles jusqu'à ce jour étaient uniquement symptomatiques.

Destinés à des patients porteurs de certaines mutations génétiques, ces nouveaux médicaments, grâce à leur action sur la protéine CFTR en cause dans la maladie, apportent un gain respiratoire et une prise de poids :

- Kalydeco® (Ivacaftor)
- Orkambi® (Lumacaftor + Ivacaftor)
- Kaftrio® (Ivacaftor + Tézacaftor + Éléxactfor)
- Symkevi® (Tézacftor + Ivacaftor)

La prise de ces médicaments nécessite une surveillance du bilan biologique hépatique.

---

## LE PATIENT AU CŒUR DU RESEAU DE SOINS

En raison de la complexité et du caractère varié de leur maladie, les patients atteints de mucoviscidose doivent avoir accès à une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé incluant un médecin, une infirmière, un pharmacien, un kinésithérapeute, un diététicien, un psychologue et une assistante sociale.

Lors de chaque visite (mensuelle ou trimestrielle) au CRCM, interviennent à minima le médecin en charge du patient, l'infirmier(ère) et le kinésithérapeute. Les autres professionnels de santé et les spécialistes d'autres disciplines sont sollicités selon les besoins et lors des visites plus complètes (en hospitalisation de jour ou de courte durée). Un staff multidisciplinaire permet la concertation entre les professionnels et l'harmonisation de la prise en charge.

---

## CARTE DE SOINS ET D'URGENCE DE LA MUCOVISCIDOSE

Une carte « de soins et d'urgence mucoviscidose » est remise au malade ou à sa famille dès le diagnostic. Cette carte, élaborée sous l'égide de la Direction Générale de la Santé par les professionnels de santé et les représentants des associations, doit être proposée et expliquée au malade (ou sa famille) par le professionnel assurant la prise en charge. Elle contient des informations pour le patient et le professionnel de santé de première ligne ayant pour objectif de mieux coordonner les soins en situation d'urgence ou lors d'une consultation non programmée en dehors du CRCM.

### UNE PRISE EN CHARGE MULTIFACTORIELLE

La prise en charge de l'atteinte respiratoire est multifactorielle. Elle repose entre autres sur :

- La lutte contre les infections broncho-pulmonaires grâce à l'antibiothérapie
- La lutte contre l'inflammation des voies respiratoires
- Les traitements mucoactifs / fluidifiants
- La kinésithérapie respiratoire
- L'activité physique
- La transplantation pulmonaire, à un stade avancé de la maladie

### TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Les patients subissent des changements dans leur architecture pulmonaire qui entraînent des dommages irréparables au niveau des poumons et affectent leur capacité à effectuer des échanges gazeux. Un éventail de médicaments ciblant les symptômes respiratoires de la mucoviscidose est disponible.

- Antibiotiques : pour supprimer ou éliminer les bactéries pathogènes et réduire l'inflammation ;
- Anti-inflammatoires : pour réduire l'inflammation et le risque de dommages pulmonaires ;
- Bronchodilatateurs : pour ouvrir les voies respiratoires en dilatant les bronches ;
- Traitements mucoactifs/hydratants : pour fluidifier les sécrétions des voies respiratoires ou réduire la production de mucus.

### PRINCIPES DIAGNOSTIQUES

Les prélèvements des sécrétions respiratoires sont indispensables pour caractériser les germes en cause dans les infections bronchopulmonaires et analyser leur sensibilité aux antibiotiques. (25) De même, une approche diagnostique indirecte a été développée par l'étude de la réponse en anticorps sériques spécifiques notamment vis-à-vis de PA et SA. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est le prélèvement bactériologique de référence. Cependant, le LBA est un examen invasif qui nécessite souvent une sédation et n'est pas indemne de morbidité. Il ne peut être répété aisément et est donc incompatible avec une surveillance bactériologique régulière.

Des méthodes de prélèvement moins invasives reposent sur l'analyse de l'expectoration via :

- L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)
- Les écouvillonnages pharyngés (chez les enfants)
- Les aspirations nasopharyngées (chez le nourrisson)
- L'expectoration induite

Une fois le prélèvement effectué : (63)

- La qualité du prélèvement est évaluée par la coloration de Gram selon les critères microscopiques
- Les différentes espèces de bactérie sont dénombrées
- Les prélèvements sont ensemencés dans des milieux de culture spécifiques selon la bactérie recherchée
- Un antibiogramme est réalisé

### ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ - L'ANTIBIOGRAMME

L'objectif de l'antibiogramme est de prédire *in vitro* l'efficacité clinique des antibiotiques sur la bactérie isolée. Au laboratoire de bactériologie, l'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques est effectuée grâce à la technique de l'antibiogramme. Des disques de papier imprégnés de concentrations connues d'antibiotiques sont déposés sur une gélose ensemencée avec la bactérie à étudier. L'antibiotique va alors diffuser dans la gélose.

---

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LA MUCOVISCIDOSE

L'antibiothérapie dans la mucoviscidose doit être :

- Précoce,
- Donnée à doses élevées, (en pratique, ces doses sont souvent hors AMM)
- Selon un rythme et un mode d'administration adaptés
- En surveillant les effets indésirables éventuels.

Les antibiotiques peuvent être administrés par voie orale, par intra-veineuse (IV) ou par voies inhalées. Le traitement à domicile sera favorisé chaque fois que possible et que souhaité par le patient et sa famille. Le rythme, la durée, le choix des antibiotiques et des associations seront adaptés en fonction :

- Des germes isolés et de leur sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme). Il peut exister une discordance entre les tests de sensibilité *in vitro* et l'efficacité clinique. L'isolement de souches multirésistantes justifie une poly antibiothérapie.
- De l'efficacité des traitements antérieurs
- Et de la tolérance du patient aux produits utilisés. Chez les sujets atteints de mucoviscidose, la prévalence de l'allergie aux bêta-lactamines est plus importante que dans la population générale. Elle touche 6 à 22 % des patients. (25)

---

## L'ANTIBIOTHÉRAPIE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

L'antibiothérapie anti-staphylococcique est envisagée dans 3 situations : en traitement prophylactique primaire, en traitement des exacerbations et en traitement prophylactique secondaire. (25) (66)

1. Antibio prophylaxie primaire : Elle consiste en la mise en route d'un traitement antibiotique préventif avant l'identification de SA dans les sécrétions bronchiques. Cette méthode n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose.
2. Traitement des exacerbations :
  - Infections à SASM : Les SASM sont sensibles à de nombreux antibiotiques. Le traitement recommandé en première intention est une cure de bêta-lactamine *per os*, associée ou non à de l'acide fusidique (pas d'essais thérapeutiques publiés). La voie orale est recommandée dans la majorité des cas, la voie parentérale n'ayant pas montré une efficacité supérieure. Néanmoins dans certaines exacerbations sévères, la voie IV peut être utilisée. Les doses maximums autorisées sont utilisées sur une durée d'au moins 14 jours et l'efficacité est appréciée sur les données cliniques, bactériologiques et fonctionnelles respiratoires.
  - Infections à SARM : En cas d'infection par un SARM, une bithérapie pristina-mycine-rifampicine par voie IV ou orale est recommandée en première intention.
  - Infections avec présence de variants à petites colonies

En cas de signes cliniques, l'utilisation de rifampicine en association à l'acide fusidique est proposée.

3. Antibio prophylaxie secondaire : Malgré des traitements adaptés et précoces, l'éradication du SA n'est généralement que transitoire. Un traitement d'entretien, aussi appelé prophylaxie secondaire, s'envisage afin d'éviter la réapparition rapide de la symptomatologie respiratoire. Les données de la littérature sont rares et ne permettent pas de définir le meilleur traitement prophylactique ni sa durée.

Les principaux antibiotiques anti-staphylococciques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Antibiotiques	Voies d'administration	Dose (mg/kg/j)	Administration (j)	Dose maximale journalière (g)	
				Orale	IV
Flucloxacilline	Orale	100	50-1003-4	4,5	12,0
Dicloxacilline	Orale, IV	50	3-4	4,0	12,0
Acide fusidique	Orale, IV	25-50	2-3	2,0	2,0
Clindamycine	Orale, IV	20-40	2-4	1,8	1,8
Rifampicine	Orale, IV	15-20	2	0,6	0,6
Vancomycine	IV	40	2	-	2,0
Teicoplanine	IV	10	1	-	0,8
Linezolid	Orale, IV	30	3	1,2	1,2
Cotrimoxazole	Orale	8-10	2	0,32	-
Amoxicilline / acide clavulanique	Orale	50-100	3	4,0	
Cefuroxime axetil	Orale	23-30	2	1,0	

## ANTIBIOTHERAPIE CONTRE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Certaines études ont montré qu'un traitement antibiotique agressif administré au moment de la colonisation initiale par *PA* contribue à réduire l'incidence de l'infection chronique. Ainsi, chez des patients traités par une association de colistine inhalée et de ciprofloxacine administrée par voie orale au moment de la première isolation de l'infection par *PA*, seuls 16% ont développé une infection chronique après une période de trois ans et demi, alors que ce pourcentage a été de 72% chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antibiotique. (68)

Traitement de la primocolonisation : Elle est traitée selon la symptomatologie et l'âge du patient,

- Soit par nébulisation seule (colistine ou aminoside) ou associée à la ciprofloxacine *per os*,
- Soit par voie intraveineuse [bithérapie bactéricide (bêta-lactamine + aminoside)] pendant 14 à 21 jours suivie ou non d'aérosol de colistine pendant 3 à 6 mois. (55)

En ce qui concerne le traitement des infections chroniques :

- En cas d'exacerbation : En cas d'exacerbation, une bithérapie IV (bêta-lactamine + aminosides) est choisie en fonction des résultats du dernier antibiogramme et des réponses aux traitements antérieurs. Elle est administrée pendant au moins 14 jours (les aminosides injectables sont le plus souvent administrés en une seule injection par jour). Une trithérapie peut être envisagée si les souches sont multirésistantes ou si plusieurs germes sont présents.
- Traitement d'entretien : Le traitement d'entretien lors des infections à *PA* est une antibiothérapie inhalée. Dans certains cas, une bithérapie IV trimestrielle systématique peut être administrée pendant au moins 14 jours. La ciprofloxacine *per os* associée à un autre antibiotique inhalé est possible entre 2 traitements par IV. Les cures peuvent être très rapprochées chez l'adulte, voire continues.

## ANTIBIOTIQUES UTILISES PER OS

Antibiotique	Posologie	Nombre de prises (jour)
<b>Ciprofloxacine</b> (AMM si âge > 5 ans)	40 mg/kg/j (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2
<b>Azithromycine</b> (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1

## ANTIBIOTIQUES INHALES

Antibiotique	Posologie	Nombre de prises (jour)
<b>Tobramycine</b> (si âge > 6 ans)	600 mg/j	2
<b>Colistine</b>	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3

## ANTIBIOTIQUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Antibiotique	Posologie	Nombre de prises (jour)
Ticarcilline ± acide clavulanique	250(E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A)	3 à 4
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge >12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3
Tobramycine	8 à 10	1 à 3
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5g	1 à 3
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j	2 à 3
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3

## RESISTANCE DES BACTERIES

L'efficacité remarquable des antibiotiques s'est accompagnée de leur utilisation massive et répétée depuis la seconde guerre mondiale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre ces antibiotiques. On parle de pression de sélection, conduisant à l'apparition de résistances. Ponctuelles au départ, ces résistances sont devenues massives et préoccupantes. (69)

- Certaines souches sont multi résistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques.
- D'autres sont même devenues toto-résistantes, c'est-à-dire résistantes à tous les antibiotiques disponibles.

La résistance de la bactérie à l'antibiotique est soit :

- Innée : par exemple *PA* face à l'ampicilline
- Acquisée (apparition subite d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques auxquels la bactérie était auparavant sensible)

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de ce phénomène de résistance acquise :

- Acquisition de matériel génétique (plasmide) porteur d'un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie : 80% des résistances acquises sont la conséquence de ce mécanisme.
- Production d'une enzyme modifiant ou détruisant l'antibiotique,
- Modification de la cible de l'antibiotique
- Imperméabilisation de la membrane de la bactérie
- Mutation génétique affectant le chromosome de la bactérie

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un problème majeur dans le traitement des infections ainsi qu'un problème de santé publique majeur. Il est donc essentiel pour le praticien de recourir aux antibiotiques de manière appropriée pour réduire la probabilité de sélectionner une souche bactérienne résistante.

---

## POLYTHÉRAPIE ET SYNERGIE

Des traitements incluant deux antibiotiques sont parfois prescrits car ils peuvent offrir des avantages significatifs dans le traitement de la mucoviscidose, notamment en réduisant la probabilité de résistance à l'un ou l'autre des antibiotiques. La polythérapie peut également être prescrite pour traiter les exacerbations. La polythérapie utilisant la ciprofloxacine et la colistine a démontré une synergie *in vitro*, les bactéries qui se développent à la surface des biofilms étant tuées par la ciprofloxacine et celles qui se trouvent au niveau de la couche plus profonde étant tuées par la colistine. (70) Dans la pratique clinique, il a été démontré que cette association élimine PA efficacement pendant 24 mois chez plus de 80% des patients atteints de mucoviscidose traités. (71) Une étude sur la mise en place des normes de soins dispensés aux patients atteints de mucoviscidose dans 487 centres de soins européens a démontré que la colistine nébulisée associée à la ciprofloxacine administrée par voie orale constituait le schéma thérapeutique le plus fréquemment adopté dans le traitement des infections par PA. (5)

---

## SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Des examens complémentaires peuvent être indiqués dans le cadre de la surveillance de l'antibiothérapie :

- Dosages des taux sériques afin d'adapter les posologies (pic et/ou résiduelle) (pour les aminosides et les glycopeptides en particulier)
- Examens biologiques divers permettant de mesurer l'efficacité (CMI de plusieurs antibiotiques sur plusieurs germes, étude des associations d'antibiotiques) et la toxicité des antibiotiques : en particulier créatinine (aminosides), transaminases (bêtalactamines), hémogramme, bilan hépatique (linézolide).
- Un audiogramme est recommandé une fois par an si des aminosides ont été prescrits
- Une surveillance particulière s'impose en cas de prescription de :
  - Fluoroquinolone (risque d'arthropathie, notamment chez l'enfant, et de tendinopathie)
  - Linézolide (risque de survenue de neuropathie périphérique ou optique, surtout en cas de traitement au long cours, et risque hématologique). (55)

---

## LES BRONCHODILATATEURS

Bien que les mécanismes intimes de l'hyper réactivité bronchique (HRB) comme ceux de l'obstruction bronchique soient différents de ceux impliqués dans l'asthme, ces caractéristiques de l'atteinte respiratoire ont incité à une prescription large des bronchodilatateurs au cours de la mucoviscidose. Cependant, les preuves scientifiques de l'intérêt des bronchodilatateurs dans la mucoviscidose sont peu nombreuses et ne permettent pas de préconiser leur prescription systématique.

Trois situations peuvent justifier l'utilisation des bêta-2-mimétiques :

- Les périodes d'exacerbations ;
- Les bêta-2-mimétiques au long cours en période stable (l'indication est clinique) ;
- Avant le début de la séance de kinésithérapie (favoriser le drainage des sécrétions bronchiques).

Les anticholinergiques ne sont pas recommandés. Les bêta-2-mimétiques de courte et/ou de longue durée d'action leur seront préférés (inhalés avec chambre d'inhalation si nécessaire ou per os<sup>4</sup>).

---

## LES ANTI-INFLAMMATOIRES

L'infection des voies respiratoires engendre une réponse inflammatoire qui, progressivement, conduit à une altération broncho-pulmonaire. Certains traitements visant à réduire l'inflammation peuvent être prescrits afin de réduire le risque de dommages pulmonaires. Les anti-inflammatoires comprennent notamment :

- Les corticostéroïdes : par exemple le budésonide, la bécloétasone et la fluticasone
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels que l'ibuprofène. Une surveillance des patients est requise suite à l'administration des AINS en raison de leurs nombreux effets secondaires. (72)

Les stéroïdes peuvent entraîner un retard de croissance et le développement d'une ostéoporose. Cependant, les corticostéroïdes administrés par inhalation réduisent les effets indésirables systémiques par rapport aux stéroïdes administrés par voie orale tels que la prednisolone. (73)

---

## LES TRAITEMENTS FLUIDIFIANTS

La dornase alfa ou désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase; PULMOZYME) est une enzyme obtenue par génie génétique qui hydrolyse l'ADN du mucus et diminue ainsi la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose. (74) Il s'agit par conséquent d'un médicament dit « mucolytique ». La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées ; ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. Les études cliniques montrent une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie. (25)

### Indications et posologie :

- La rhDNase est recommandée chez les patients de plus de 5 ans ayant une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 40 % de la théorique, à raison de 1 à 2 nébulisations quotidiennes.
- Il est recommandé de précéder l'aérosol de rhDNase d'un drainage bronchique proximal.
- La nébulisation de rhDNase est suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire 30 minutes après.

L'évaluation de l'efficacité à long terme est faite essentiellement sur l'amélioration du VEMS à 3 mois.

Le Bronchitol® est un autre médicament mucolytique indiqué en traitement d'appoint dans la prise en charge de la mucoviscidose chez le sujet de plus de 18 ans. Son principe actif est le mannitol. Celui-ci permet entre autres une augmentation de la clairance du mucus des sécrétions retenues grâce à l'activité mucociliaire. Avant d'instaurer le traitement par Bronchitol®, il convient d'évaluer chez tous les patients l'hyperactivité bronchique au mannitol inhalé par l'administration d'une dose d'initiation (risque de bronchospasme): test d'initiation du traitement réalisé sous contrôle médical. La dose recommandée de BRONCHITOL est de 400 mg deux fois par jour soit 10 gélules à inhaler à l'aide du dispositif d'inhalation deux fois par jour. (75)

---

## LA KINESITHERAPIE RESPIRATOIRE

La kinésithérapie respiratoire (KR) est systématique dès que le diagnostic est posé. (55) Elle est réalisée dans les plus strictes conditions d'hygiène, avec masque, blouse, gants, etc...

### Objectifs :

- La KR a valeur de « toilette bronchique quotidienne ou biquotidienne » (le matin et après l'école quand il sera plus grand, ou avant le coucher), afin d'éviter l'accumulation du mucus dans les bronches et de prévenir l'infection pulmonaire.
- Elle permet également le maintien de l'élasticité thoracique et de la musculature

### Le rythme des séances de KR dépend de l'âge et de l'état clinique du patient :

- Chez le nourrisson dépisté, une séance au moins 2 fois par semaine à 2 séances quotidiennes si exacerbation ;
- Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, une séance quotidienne, pouvant être augmentée à 2 voire 3 en cas d'encombrement important ou d'exacerbation.
- Ces techniques prennent généralement une demi-heure deux fois par jour (matin et soir).

La KR ne se pratique pas seulement au cours des séances mais doit être un exercice quotidien pratiquée par les patients eux-mêmes et par tous ceux qui les entourent (notamment les parents). (76)

---

## LES TECHNIQUES DE DEGAGEMENT DES VOIES RESPIRATOIRES

Les Techniques de Dégagement des Voies Respiratoires (TDVR) sont des techniques de kinésithérapie respiratoire utilisées dans la mucoviscidose pour dégager le mucus des voies respiratoires. Bien que la kinésithérapie respiratoire soit vigoureuse et rythmique, elle ne doit pas être douloureuse.

Quelques TDVR utilisées dans le cadre de la kinésithérapie respiratoire :

- La percussion consiste à frapper les zones de la poitrine et du dos pour déloger et expulser le mucus des poumons. Parallèlement, le patient est invité à tousser. Chez les jeunes enfants, cette technique est généralement pratiquée par un parent qui place ses mains en coupe pour frapper la zone qui se trouve au-dessus de la cage thoracique afin d'éviter d'endommager les organes internes.
- L'expiration forcée est une méthode impliquant une expiration rapide forcée visant à dégager les poumons de la même manière qu'en toussant. Elle permet également à chaque patient de détecter quand ses poumons sont complètement dégagés (par l'absence de râle au niveau de la poitrine).
- Les techniques de respiration en cycle actif (TRCA) comprennent le contrôle de la respiration, des exercices d'expansion thoracique et une technique d'expiration forcée. Puisqu'elles ne reposent sur aucun dispositif, elles constituent l'une des deux TDVR, avec le drainage autogène, qu'il convient d'enseigner à chaque patient. (77)
- Le drainage autogène est un régime respiratoire en trois phases qui se sert de débits expiratoires élevés à des volumes pulmonaires variables pour faciliter le dégagement du mucus.
- La pression expiratoire positive (PEP) a recours à un dispositif afin de faciliter le dégagement du mucus en utilisant la pression positive pour maintenir les voies respiratoires ouvertes.
- Le drainage postural contribue à dégager les poumons du mucus et à augmenter le débit vers chaque partie des poumons. Le patient est couché dans différentes positions pour permettre le drainage du mucus par gravité vers la gorge où il peut être expectoré. Cette technique est moins fréquemment préconisée en raison de l'introduction d'autres TDVR.

---

## EXERCICE PHYSIQUE

Si le sport ne peut en aucune façon remplacer les séances de kinésithérapie respiratoire, il contribue grandement à les optimiser<sup>1</sup>. Non seulement il contribue à renforcer le cœur et les poumons, mais aide également à dégager le mucus tout en stimulant la toux.

Les exercices aérobiques tels que la nage, la course ou la bicyclette entraînent le passage d'un grand débit dans les poumons, ce qui accroît l'élasticité des poumons tout en réduisant l'inflammation des tissus.

Des études révèlent des améliorations dans la forme cardiorespiratoire, la force et certains composants de la fonction pulmonaire<sup>2</sup>. Il est également important pour les patients atteints de mucoviscidose de porter des poids et de pratiquer des exercices de résistance pour augmenter leur densité osseuse et contribuer à prévenir le développement d'une ostéoporose à un âge plus avancé. Outre l'amélioration de la santé physique des patients, la pratique d'exercices physiques peut également améliorer la confiance et l'estime de soi, ce qui constitue un facteur important chez l'enfant.

---

## TRANSPLANTATION PULMONAIRE

À long terme, la dégradation pulmonaire progressive peut amener à proposer une oxygénothérapie à domicile, une ventilation non invasive puis le cas échéant une transplantation pulmonaire. (10) Il s'agit d'une intervention associée à des risques élevés. Elle n'est donc généralement proposée qu'aux patients présentant une insuffisance respiratoire grave, une qualité de vie dégradée de manière significative et qui expriment le souhait de bénéficier de la transplantation. (78)

La transplantation, bi-pulmonaire dans la majorité des cas, est envisagée à partir des éléments suivants (et sous réserve de l'absence de contre-indication absolue) : (10)

- Lorsque l'espérance de vie est menacée dans les deux ans,
- Un volume expiré maximal par seconde (VEMS) < 30 % de la valeur théorique,
- Une hypoxie avec hypercapnie,
- Des contraintes thérapeutiques majeures (antibio-dépendance, antibiorésistance croissante),
- Un profil évolutif défavorable

En pratique, la longueur des listes d'attente due à un manque de don d'organe peut limiter la possibilité d'une transplantation. Après la transplantation, les patients doivent prendre des immunosuppresseurs jusqu'à la fin de leur vie. Les données de survie après transplantation se sont améliorées depuis les années 90. Pour la mucoviscidose en 2006, la survie était en moyenne de 73 % à un an. La médiane de survie était de 64 mois.

## PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE, DIGESTIVE ET METABOLIQUE

- Les enzymes produites par le pancréas exocrine (amylase, lipase, protéase) participent à la dégradation des fragments protéiques et des fragments glucidiques en un produit final. Les produits finaux sont absorbés par l'organisme via l'épithélium intestinal.
- Les patients atteints de mucoviscidose souffrant d'une insuffisance pancréatique commencent par présenter un déficit en vitamines liposolubles, ainsi qu'une malabsorption des graisses, des protéines et des glucides, ce qui entraîne un déficit de croissance, des flatulences, ainsi qu'une distension et des douleurs abdominales.
- Si les enzymes ne sont pas complétées, les patients atteints de mucoviscidose peuvent souffrir d'une malabsorption, ce qui engendre une malnutrition, un déficit de croissance et une prise de poids insuffisante.

## OBJECTIFS DE LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Les objectifs de la prise en charge nutritionnelle sont multiples :

- Les personnes atteintes de mucoviscidose ont besoin de calories supplémentaires pour leur apporter l'énergie nécessaire à la respiration (rendue difficile par les changements survenus dans leur architecture pulmonaire), à la lutte contre les infections et à la guérison des dommages pulmonaires causés par les obstructions dues au mucus ainsi qu'à l'infection qui en découle
- L'ostéoporose peut constituer un problème pour les patients atteints de mucoviscidose à un âge avancé, raison pour laquelle ils prennent souvent des compléments de calcium
- Des compléments à base de fer peuvent être prescrits pour prémunir les patients contre l'anémie et le risque consécutif d'oxygénation inadéquate des tissus

En cas d'insuffisance pancréatique exocrine, des extraits pancréatiques sont prescrits. Ils permettent la digestion, et améliorent l'absorption intestinale des nutriments. Ils doivent être pris avant chaque repas. (10)

- La mal digestion, la malabsorption et les dépenses énergétiques élevées associées à la mucoviscidose imposent des apports quotidiens plus importants que ceux de la population générale.
- La dénutrition doit être prévenue et traitée précocement. (79)

## LE SUIVI NUTRITIONNEL

Une consultation diététique est systématiquement prévue au cours de la prise en charge. Au moins une fois par an, le (la) diététicien(ne) :

- Fait un bilan nutritionnel complet (évaluation des apports) ;
- Vérifie le bon maniement des doses d'extraits pancréatiques ;
- Vérifie l'observance des suppléments nutritionnels prescrits et l'adéquation des doses en fonction de l'état clinique et du bilan biologique ;
- Adapte le régime alimentaire en fonction des besoins identifiés ;
- Éduque le patient.

---

## L'ALIMENTATION QUOTIDIENNE

L'alimentation quotidienne de la personne atteinte de mucoviscidose doit être riche, équilibrée, adaptée à la croissance chez l'enfant et au maintien d'un poids normal chez l'adulte (100 à 110 % des apports journaliers recommandés (AJR) : de 120 à 150% des AJR pour la majorité des patients<sup>2,3</sup>. Elle doit apporter les compléments en :

- Sodium et eau pour une bonne hydratation, en particulier l'été ou en cas d'effort physique (solution de réhydratation pour le nourrisson, gélules de sel) ;
- Vitamines A, D, E,  $\beta$ -carotène à doses adaptées aux dosages sériques ;
- Vitamine K systématique : au cours de la première année de vie, et en cas d'antibiothérapie prolongée, de cirrhose et de carence ;
- Oligo-éléments si carences (fer, zinc, sélénium), magnésium.

Les niveaux d'apport journalier sont adaptés en fonction de la situation clinique du patient, de son degré d'insuffisance pancréatique et de ses marqueurs biologiques. De plus, la prise en charge nutritionnelle est adaptée à l'âge du patient.

---

## CAS DE MALNUTRITION/PERTE DE POIDS

En cas de dégradation des paramètres nutritionnels ou de problèmes de poids (indice de masse corporelle < 18,5 kg/m<sup>2</sup> chez l'adulte ou poids < 85 % du poids idéal chez l'enfant malgré l'enrichissement calorique) :

- Une consultation diététique et un bilan médical sont organisés
- Des compléments nutritionnels oraux et extraits pancréatiques sont utilisés en première intention
- Puis une assistance nutritive par nutrition entérale :
  - *Par sonde nasogastrique*
  - *Ou par gastrostomie peut être envisagée.*

La nutrition parentérale est d'indication exceptionnelle (pancréatite, post-chirurgicale, refus de nutrition entérale dans un programme de pré transplantation).

---

## LE DIABETE : DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE

L'apparition d'un diabète est une complication fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle est rare dans l'enfance un puis touche patient sur trois à partir de 30 ans. Ce diabète peut avoir des conséquences sérieuses et aggraver la mucoviscidose. (80) Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie réalisée soit dans des conditions de jeûne (test de glycémie à jeun), soit 2 heures après ingestion de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale HGPO). (81)

Le diabète est défini par :

- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l constatée à 2 reprises
- Ou une glycémie supérieure à 2 g/l en présence de symptômes (55)

Surveillance : L'hyperglycémie provoquée *per os* est indiquée chez l'insuffisant pancréatique à partir de 10 ans ou avant en cas de symptômes. Elle est répétée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 15 ans, puis tous les ans au-delà de l'âge de 15 ans.

---

## LE DIABETE : PRISE EN CHARGE

La prise en charge du patient en cas de diabète dépend du stade de la maladie :

- Au stade d'intolérance au glucose : elle repose sur la surveillance et les conseils nutritionnels.
- Au stade de diabète : le traitement repose sur l'insulinothérapie associée à des conseils diététiques ; les antidiabétiques oraux sont en cours d'évaluation dans le stade précoce du diabète. (55)

### L'EDUCATION THERAPEUTIQUE

#### L'IMPORTANCE DE L'OBSERVANCE

Le traitement de la mucoviscidose est un traitement lourd, contraignant. Une des causes de dégradation clinique est la mauvaise observance des traitements et les idées fausses concernant leur utilisation ou la maladie elle-même. Comme dans toute maladie chronique, la compliance est moyenne, de l'ordre de 54% chez l'adulte (résultat d'une étude australienne sur l'aérosolthérapie). Ces données démontrent les limites d'une prise en charge qui se bornerait à la seule prescription thérapeutique. Il importe de traiter non pas uniquement la maladie mais le malade dans son ensemble en tenant compte de sa représentation de la maladie, de sa perception des symptômes, de ses connaissances et de son vécu de l'affection et des traitements, de son entourage, mais aussi de son mode de vie et de ses projets. Le patient est au centre de la démarche et en est l'acteur principal. Plusieurs études ont montré que des patients ayant reçu un enseignement leur permettant de gérer eux-mêmes leur traitement et de l'adapter à leur vie quotidienne étaient capables de prévenir dans une large mesure les complications aiguës et à long terme de leur affection et d'améliorer leur compliance au traitement. (82)

#### OBJECTIFS DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP)

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est réalisée au quotidien auprès des parents puis des patients et vise à l'autonomisation du patient. Elle couvre les champs suivants : (10)

- La connaissance de la maladie
- Les règles d'hygiène et de prévention au domicile qui ont pour objectifs de limiter les infections bactériennes ou virales, et de maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire
- L'éducation à visée respiratoire qui vise à l'apprentissage par le patient des méthodes de drainage bronchique, à l'éducation de l'aérosolthérapie et du maniement des traitements inhalés, la connaissance de la physiologie et des signes d'alerte respiratoire, et le maintien d'une activité physique optimale
- L'éducation diététique afin d'adapter les apports aux besoins (bonne répartition de la prise glucidique, apport calcique suffisant, adaptation des doses d'extraits pancréatiques en fonction de la quantité de graisses du repas, augmentation des apports en sel et eau en période chaude et lors d'activités sportives)
- La prise des médicaments per os et par voie inhalée et la gestion de l'antibiothérapie intraveineuse
- L'observance qui doit être surveillée et améliorée, en particulier au moment de l'adolescence.

#### LES COMPETENCES DU PATIENT ADULTE

Deux outils éducatifs ont été élaborés pour les adultes : (83)

- Un guide d'entretien pour le diagnostic éducatif
- Une matrice de compétences et objectifs d'apprentissages.

#### L'ADOLESCENCE, UNE PERIODE CHARNIERE

L'adolescence constitue une période charnière dans la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. En effet, à partir d'un certain âge, tous les enfants atteints de mucoviscidose voient leurs soins transférés vers les services pour adultes. Il est donc essentiel que les patients et leur famille soient impliqués dans la planification de ce changement afin de garantir une transition douce et maîtrisée.

Une coopération étroite entre les équipes de soins pédiatriques et adultes réduit les risques de modifications du traitement au moment de la transition. Il est ainsi recommandé de mettre en œuvre un protocole de transition. Les adolescents et les soignants doivent par ailleurs se voir proposer l'opportunité de rencontrer l'équipe de

soins pour adultes (généralement dans des cliniques conjointes) et de visiter les installations. Le suivi au cours de la période de transition doit être pris en charge avec soins entre les équipes pédiatriques et adultes qui doivent par ailleurs s'accorder sur laquelle des équipes doit poursuivre le suivi du patient durant la période de transition<sup>1</sup>. Idéalement les soignants doivent aborder le sujet de la future transition vers un centre de prise en charge adulte dès que l'enfant atteint l'âge de 11 ans. La transition doit avoir lieu au plus tard lorsque le patient fête ses 18 ans. L'accès à l'enseignement supérieur/universités doit être également discuté, y compris en ce qui concerne la localisation de logements étudiants qui souvent ne constitueront pas un environnement approprié aux soins de la maladie.

## LA PRISE EN CHARGE FAMILIALE DE LA MUCOVISCIDOSE

Lorsqu'un diagnostic de mucoviscidose est posé, au-delà de la prise en charge de l'enfant en milieu spécialisé, une prise en charge génétique s'impose pour le couple et ses apparentés. (58) La mucoviscidose est une maladie de transmission récessive dont l'incidence observée varie de 1/3000 à 1/7000 selon les régions. De plus, le taux de porteurs d'un allèle muté dans la population est de 1/30 à 1/352.

La prise en charge familiale de la mucoviscidose sur le plan médical se décline selon trois modalités :

- Le conseil génétique
- Le diagnostic prénatal
- Le diagnostic préimplantatoire.

## LE CONSEIL GENETIQUE

L'information génétique est parfois difficile à comprendre pour les parents des nouveau-nés, ce qui justifie l'organisation d'une consultation spécifique : le conseil génétique (CG). Les conditions de mise en œuvre de l'information dans le cadre d'un examen génétique sont encadrées par la loi (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013).

A qui s'adresse le conseil génétique ? Le conseil génétique s'adresse aux apparentés d'un enfant atteint de mucoviscidose ou chez lequel au moins une mutation à l'origine de la mucoviscidose a été retrouvée, après une démarche diagnostique. Cette consultation répond à une obligation d'information des parents dont l'enfant a fait l'objet d'une analyse génétique. La consultation s'inscrit également dans la perspective de grossesses ultérieures, pour le couple ou ses apparentés. (10)

Objectifs du conseil génétique :

1. Information et conseil : L'information délivrée lors du conseil génétique porte sur la signification de l'identification de la (des) mutation(s), ses conséquences et les options possibles.
2. Évaluation des risques : La recherche de mutations dans le cadre du conseil génétique peut prendre plusieurs formes :
  - Une étude familiale, dans le cadre d'un diagnostic prénatal. La recherche porte alors sur le fœtus et sur les parents pour confirmer le diagnostic ;
  - Un dépistage en cascade chez les proches d'un porteur sain ou d'un malade identifié. Le mode de recherche dépendra de la connaissance de la mutation recherchée et tiendra compte de l'existence d'une grossesse en cours ;
  - Le diagnostic de mucoviscidose, notamment dans les cas de formes atypiques. L'étude a alors pour objet d'améliorer la prise en charge du malade par une meilleure connaissance de son génotype et de compléter le conseil génétique pour le malade et ses proches familiaux.

Depuis l'identification du gène, les indications de l'étude génétique ont évolué et portent principalement sur le dépistage de porteurs hétérozygotes.

---

## LE DIAGNOSTIC PRENATAL

Il peut être proposé aux parents lorsqu'un diagnostic de mucoviscidose est suspecté au cours de la grossesse. Ce diagnostic peut être évoqué lors des examens échographiques (intestin hyperéchogène ou aspect de péritonite méconiale) ou fait suite à une consultation de génétique lorsqu'un cas de mucoviscidose est connu dans la famille.

Le diagnostic prénatal est possible par :

- Prélèvement des villosités chorales à partir de 12 semaines d'aménorrhée
- Ou par amniocentèse à partir de 15 semaines d'aménorrhée.

L'identification d'un fœtus porteur de la mucoviscidose peut justifier le recours à une interruption médicale de grossesse. Dans certains cas de formes modérées de la maladie, le diagnostic prénatal est rendu difficile, notamment lorsque le phénotype associé au génotype identifié est mal connu.

---

## LE DIAGNOSTIC PREIMPLANTATOIRE

Dans le cadre d'une fécondation in vitro, le diagnostic préimplantatoire permet de sélectionner des embryons non atteints de mucoviscidose avant transfert in utero. Cette technique lourde permet d'éviter un diagnostic au cours de la grossesse et le recours à une interruption médicale de grossesse. Il s'agit d'une procédure compliquée, réalisée dans peu de centres et dont le recours est très encadré.

## SURVEILLANCE ET PREVENTION

---

### LE SUIVI AU CRCM, LA CONSULTATION TRIMESTRIELLE

À chaque visite, l'ensemble des événements, le mode de vie et la qualité de vie sont répertoriés. (55)

1. L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent :

- L'état général, l'activité physique, le stade pubertaire
- L'état nutritionnel (critères anthropométriques)
- L'état respiratoire (avec SaO<sub>2</sub>), les manifestations digestives et la recherche d'hépatopathie, l'état ORL, les manifestations ostéo-articulaires, les fonctions de reproduction à partir de 15 ans, un syndrome polyuro-polydypsique, la fonction rénale
- L'observance des traitements et du régime alimentaire
- Le mode de vie, l'activité scolaire ou professionnelle, sportive, les relations sociales.

2. La spirométrie : outil d'exploration de la fonction respiratoire (EFR). La spirométrie donnera notamment au clinicien les valeurs de la capacité pulmonaire totale (CPT) du volume courant (VT) ou encore de la capacité vitale (CV)

3. Une surveillance bactériologique systématique : réalisation à chaque consultation d'un ECBC (examen cytobactériologique des crachats).

4. Le kinésithérapeute :

- Intervient pour désencombrer le patient, faire le prélèvement de l'expectoration
- Éduque le patient et vérifie les techniques de kinésithérapie et de respiration utilisées
- Évalue l'état musculosquelettique et respiratoire, l'activité physique et sportive
- Vérifie la bonne technique de nébulisation et les mesures d'hygiène et de désinfection à domicile.

5. L'infirmier(ère) coordinateur(rice) organise et coordonne les soins au sein de l'équipe du CRCM et en relais de l'infirmier(ère) libéral(e).

---

## LE SUIVI AU CRCM, LA CONSULTATION ANNUELLE

### Au moins une fois par an :

- Une consultation avec le (la) diététicien(ne).
- Une consultation avec le psychologue
- Une consultation avec l'assistante sociale est proposée

L'avis des spécialistes d'organes selon l'âge et la présence de complications peut être demandé.

---

## TRANSMISSION DES GERMES

Les infections (broncho-pulmonaires en particulier) grèvent le pronostic des patients atteints de mucoviscidose. Comment les germes se transmettent-ils ? (84)

### 1. Colonisation par l'environnement : infections communautaires

Les patients atteints de mucoviscidose peuvent être colonisés par l'environnement, à leur domicile ou lors des contacts au sein des collectivités (domicile, loisirs, école). Les micro-organismes rencontrés dans l'environnement sont essentiellement : *Pseudomonas sp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*, et *Aspergillus fumigatus*. Les colonisations et les éventuelles infections qui en découlent sont dites communautaires et la prévention a pour objectifs de diminuer l'importance des réservoirs et de limiter, dans la mesure du possible, la transmission aux patients.

### 2. Transmission croisée : Infections nosocomiales

Les patients présentant une colonisation ou une infection broncho-pulmonaire en particulier à bactéries multi-résistantes comme *P. aeruginosa* peuvent transmettre leurs micro-organismes à d'autres patients : il s'agit de colonisations ou d'infections nosocomiales. Les bactéries concernées sont principalement : *B. cepacia* et *P. aeruginosa*. Les lieux de transmission peuvent être divers : salles d'attente et de consultation, services d'hospitalisation et salles communes (salles de soins, salles de jeux, salles de classes...), salles d'imagerie, locaux et matériels d'explorations fonctionnelles respiratoires, salles de kinésithérapie, et en dehors des milieux de soins, par exemple les salles de sport. La transmission des bactéries multi-résistantes (BMR) peut se faire entre patients atteints de mucoviscidose au cours de consultations spécifiques et pluridisciplinaires ou pendant les hospitalisations et les mécanismes de transmission possibles sont les suivants :

- Transmission directe au cours d'efforts de toux ou de crachats,
- Transmission par l'intermédiaire des surfaces : salle d'attente, salle d'examen, matériels de confort tels que les revues et les jouets,
- Transmission par l'intermédiaire des matériels de soins et des dispositifs médicaux : stéthoscopes, EFR, sondes diverses,
- Transmission par les mains des personnels soignants.

Au total, il est difficile de préciser la part de l'origine environnementale et de la transmission croisée chez un patient donné.

---

## PREVENTION DU RISQUE INFECTIEUX A L'HOPITAL

Des recommandations précises ont été émises par un collège de professionnels réunis par l'association « Vaincre la Mucoviscidose ». Elles ont entre autres pour objectif de réduire le risque de transmission des germes au cours des soins. Les précautions que les professionnels de santé doivent prendre pour éviter la transmission croisée reposent sur trois points, hiérarchisés en fonction du risque infectieux :

- L'hygiène de base repose sur les précautions qui sont prises lors des soins par tous les professionnels dans le cadre de leurs activités habituelles : propreté, hygiène de la tenue, désinfection des mains, hygiène de la collectivité (déchets, hygiène dans les lieux collectifs).
- Les précautions standard sont un ensemble de mesures à prendre lors des contacts avec le sang et les liquides biologiques (sécrétions respiratoires dans ce cas) : le principe est basé sur le fait que chaque

patient est considéré comme potentiellement porteur de micro-organismes pathogènes et transmissibles.

- Les précautions particulières sont prises lorsque le risque infectieux est élevé ou que les micro-organismes sont particulièrement transmissibles ou dangereux.
  - En hospitalisation, lorsque les précautions particulières sont indiquées, il s'agit d'un isolement géographique en chambre individuelle, permettant d'éviter la transmission vers l'extérieur des BMR (isolement septique).
  - En consultation, il s'agit essentiellement d'un isolement technique avec port du masque et blouse qui évite ainsi de propager les bactéries multi-résistantes (BMR) dans l'environnement. Idéalement, on peut proposer des salles d'attente et de soins spécifiques.

Les professionnels ont la responsabilité d'informer et d'expliquer aux parents et aux patients les règles d'hygiène. Cela implique un investissement important en termes d'éducation sanitaire. (84)

---

## PREVENTION DU RISQUE INFECTIEUX A LA MAISON

Le risque infectieux est omniprésent dans le quotidien de la personne atteinte de mucoviscidose. Elle doit apprendre à s'en prémunir au domicile, à l'école ou encore sur son lieu de travail. Ces recommandations sont adaptées aux deux sources majeures de contamination :

1. La contamination interhumaine : *S. aureus* est rare chez les sujets sains et fréquent chez les patients atteints de mucoviscidose. Il convient donc d'éviter les contacts étroits entre patients atteints de mucoviscidose (camps de vacances, réunions de patients...). Ces précautions devront être respectées en consultation de ville (pas faire la kinésithérapie pour deux patients en même temps par exemple).
2. L'environnement : Un grand nombre de recommandations ont été émises par l'association « Vaincre la mucoviscidose » afin de limiter le risque infectieux au quotidien. Ceux-ci concernent par exemple :
  - La désinfection des mains par friction à la solution hydro-alcoolique
  - Le nettoyage quotidien de l'environnement
  - L'éviction de plantes ou d'animaux vivant dans l'eau (poissons, tortues...) dans la maison.

De même, une attention particulière devra être apportée au matériel de soins utilisé par le patient, notamment au matériel d'aérosolthérapie (nébuliseurs). A titre d'exemple, une désinfection à l'eau de javel de ces matériels est recommandée chaque jour. (84)

---

## VACCINATION

Il est primordial pour les patients de respecter leur calendrier vaccinal.

---

## ASPECTS PSYCHO-SOCIAUX DE LA MALADIE

---

### POIDS DE LA MALADIE AU QUOTIDIEN

La prise en charge de la mucoviscidose est lourde et complexe pour le patient, comme pour son entourage. Une étude longitudinale de 2009 menée sur 204 adultes atteints de mucoviscidose a montré que le temps total consacré aux traitements chez les patients atteints de mucoviscidose était proche de 2 heures par jour. Cette durée quotidienne pouvait en revanche varier en fonction des formes d'administration du traitement. (85)

---

### AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE

L'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose passe par :

- Le maintien d'une bonne qualité de l'environnement respiratoire : éviction du tabac, réduction au maximum de la pression allergénique (litière synthétique, peluches lavables, éviter les animaux domestiques, etc.), mode de garde individuel plutôt que collectif (crèche, halte-garderie).

- Le maintien des performances respiratoires : encourager la pratique d'une activité physique et/ou sportive régulière et l'adapter aux capacités respiratoires.
- La favorisation de l'intégration professionnelle ou scolaire et s'efforcer d'améliorer la qualité de vie.
- L'accompagnement social et psychologique par une assistante sociale et/ou un psychologue.

---

## LES ASSOCIATIONS

Confrontés à une maladie complexe aux multiples retentissements, les patients et leurs proches nécessitent une aide et une écoute. C'est le rôle que jouent les associations et groupes d'échanges. Les principales associations françaises impliquées dans la lutte contre la mucoviscidose et l'accompagnement des patients et des familles sont :

- Vaincre la mucoviscidose
- L'association Gregory Lemarchal
- Mucoviscidose Innovation
- SOS Mucoviscidose-Agir Informer Contre la Mucoviscidose (AICM)
- Action Mucoviscidose
- Etoile des neiges
- Les souffles de l'espoir

---

## ÉVÈNEMENTS CLES

Chaque année, divers évènements sont organisés autour de la Mucoviscidose. En 2023 ont lieu :

- Le 24<sup>ème</sup> Colloque français et européen des jeunes chercheurs en mucoviscidose à Paris (février)
- Le 10<sup>ème</sup> Entretien de la mucoviscidose à Marseille (mai)
- Les 16<sup>èmes</sup> journées scientifiques de la Société Française de la Mucoviscidose à Paris (mars)
- La 46<sup>ème</sup> Conférence Européenne sur la mucoviscidose organisée par European Cystic Fibrosis Society (ECFS) à Vienne (juin)
- Les Virades de l'espoir, partout en France
- La Conférence nord-américaine sur la mucoviscidose à Phoenix en Arizona (Novembre)

### INTRODUCTION

Les traitements inhalés font partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. L'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques, comprenant l'inhalation répétée de doses élevées d'antibiotiques et de mucolytiques, a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. (86) La diffusion directe d'antibiotiques vers les poumons infectés offre de nombreux avantages. Elle permet d'obtenir une forte concentration localisée sur le site d'action, augmentant ainsi l'efficacité et réduisant les effets secondaires systémiques. Ce système d'administration non-invasif permet d'obtenir, avec des doses inférieures à celles utilisées lors d'un traitement systémique, des effets thérapeutiques équivalents. (87)

L'évolution des nébuliseurs vers les inhalateurs de poudre, tels que Colobreathe® offre de nombreux avantages :

- Un temps d'inhalation court : quelques secondes, contre plusieurs minutes pour la nébulisation.
- Une amélioration de l'observance car le dispositif est moins contraignant à utiliser.

Dès son lancement, Colobreathe® a offert une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'infection pulmonaire chronique par *P.aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, en facilitant la prise du médicament et permettant ainsi d'améliorer leur qualité de vie.

### PRODUIT : LA COLISTINE

#### GENERALITES

La colistine est un antibiotique de la famille des polymyxines, efficace contre les germes Gram-négatif. La colistine est utilisée dans la pratique clinique depuis les années 1950, puis abandonnée progressivement à partir des années 1970 pour des problèmes de néphrotoxicité et de neurotoxicité. En effet la colistine été administrée par voie parentérale et son élimination étant principalement rénale, le rein a été fortement exposé à la colistine. Suite à cette exposition, des effets indésirables rénaux sont apparus, si bien que son utilisation par cette voie est réservée au traitement des infections à germes résistants aux autres antibiotiques. Les effets indésirables liés à la colistine concernant sa néphrotoxicité seraient aujourd'hui contrebalancés. (88) (89) En effet des études plus récentes ont confirmé que l'utilisation appropriée de colistine ne présentait pas plus de risques de néphrotoxicité que d'autres antibiotiques. (90) (91) (92)

La colistine est de nouveau utilisée pour traiter certaines infections respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est important de comprendre comment la colistine permet de lutter contre les infections à *P.aeruginosa* tout en affichant un très faible niveau de résistance.

La colistine vient combler, d'une part le manque d'options thérapeutiques efficaces contre les bactéries Gram-négatif et, d'autre part les développements limités de nouveaux antibiotiques pour lutter contre ces agents pathogènes. La colistine détruit la membrane cellulaire des bactéries, en particulier Gram-négatif.

La bicouche lipidique, incrustée de protéines, constitue la membrane externe et la membrane plasmique, barrière qui isole le micro-organisme du milieu extérieur tout en permettant des échanges par transport passif ou actif. La membrane plasmique est également le siège de la respiration et de la phosphorylation oxydative. De plus, les ribosomes assurant la synthèse des protéines, sont situés sur la face interne de cette membrane. Certains antibactériens ou antifongiques agissent sur la membrane plasmique de bactéries ou de champignons. Certains modifient la membrane déjà constituée, d'autres en perturbent la synthèse.

La polymyxine B et la colistine s'incorporent à la membrane plasmique de certains germes et y forment des pores à l'origine d'échanges anormaux, notamment une sortie de phosphate (du germe vers le milieu extérieur). Ils sont particulièrement actifs sur les bacilles Gram négatif comme *Pseudomonas* et *Escherichia coli*.

---

## ANTIBIOTIQUES VS P.AERUGINOSA

Les bactéries qui résistent à la colistine, par exemple *B. cepacia*, présentent une modification ou une substitution totale par l'éthanolamine ou l'aminoarabinose des groupes phosphates sur leurs molécules LPS, élément essentiel de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatif. (93) *P. aeruginosa* peut modifier le lipide A, empêchant ainsi la fixation de la colistine. (94) (95) (96) Une autre stratégie de défense des bactéries, inefficace contre la colistine, est l'alginate (substance visqueuse) qui recouvre les formes mucoïdes de *P. aeruginosa* constituant le biofilm associé aux infections chroniques. (97) (98)

La faible résistance *in vitro* de *P. aeruginosa* à la colistine justifie son usage thérapeutique dans la mucoviscidose. Cette affirmation s'appuie sur deux éléments du mécanisme d'action des polymyxines : (95)

- Tout d'abord, les polymyxines, dont la colistine, agissent différemment de la plupart des autres antibiotiques. Elles ciblent les bactéries par le biais d'un mécanisme physique, et s'auto-incorporent à la cellule bactérienne.
- Ensuite, les dommages qu'elles causent à la membrane plasmique sont irréversibles.

Ainsi, le mode d'action de la colistine, peu sophistiqué, à la différence de l'inhibition d'enzymes, ne permet pas à la bactérie « d'élaborer » une protection à son encontre.

---

## PHARMACODYNAMIE

Il existe deux préparations de colistine disponibles destinées aux applications cliniques : le sulfate de colistine et le colistiméthate sodique (également appelé sulfométhate de colistine, colistiméthanesulfate (penta)sodique et méthyl-sulfate de colistine). Ces formes sont proposées car elles sont moins toxiques que la colistine base.

Le colistiméthate sodique est utilisé en formulation parentérale et inhalée pour traiter les infections à *P. aeruginosa* chez les personnes atteintes de mucoviscidose, ainsi que d'autres infections à Gram-négatif. (90)

Le sulfate de colistine peut être utilisé localement, par voie orale, pour traiter les infections intestinales ; il est plus toxique pour les poumons que le colistiméthate. La combinaison de régions polaire (chargée, hydrophile) et non polaire (non chargée, hydrophobe) sur la molécule de colistine est un facteur important, déterminant son mécanisme d'action.

Les molécules de colistine sont formées d'une chaîne d'acides aminés (chaîne polypeptidique) organisée de sorte à former une « tête » cyclique et une chaîne latérale courte ou « queue » se terminant par un acide gras.

- La partie « tête » de la molécule de colistine est polaire (chargée) donc hydrophile,
- Tandis que la partie « queue » est non polaire donc hydrophobe. (99)

Cette structure générale est commune à toutes les polymyxines.

Comme la colistine, les phospholipides de la membrane ont une tête polaire, donc hydrophile, et une queue non polaire donc hydrophobe. Au niveau de la membrane plasmique, les phospholipides sont organisés en deux couches adjacentes (bicouche), avec les queues se faisant face et les têtes dirigées vers l'extérieur. De cette manière, les têtes hydrophiles sont proches du milieu aqueux entourant la membrane, tout en protégeant les queues hydrophobes des molécules d'eau. (98)

Dans les cellules à Gram-négatif, l'enveloppe cellulaire consiste en une membrane plasmique interne (double couche phospholipidique + protéines), encapsulée par une paroi cellulaire de peptidoglycane, et une membrane externe composée de LPS, de phospholipides et de protéines. Cette couche externe de LPS est absente des cellules à Gram-positif.

La colistine attaque l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram-négatif (comme *P. aeruginosa*). Toutes les formes de colistine agissent de cette manière. (98) La colistine a un mécanisme d'action progressif : (95)

- La colistine se fixe aux molécules LPS de la couche externe de l'enveloppe bactérienne
  - La « tête » à charge positive déplace les ions magnésium [ $Mg^{2+}$ ] qui stabilisent les liaisons entre molécules LPS adjacentes.

- *La membrane est déstabilisée et se déforme tandis que la colistine pénètre entre les molécules de la membrane.*
- Les déformations de la membrane externe créent des zones de contact avec la membrane interne.
  - *Ce contact permet la diffusion de composants de la membrane cellulaire et de molécules de colistine, de la membrane externe vers la membrane plasmique interne qui entoure le cytoplasme.*
- La colistine pénètre dans la membrane plasmique interne, sa « queue » non polaire liposoluble ancrée dans la couche phospholipidique, et sa « tête » polaire hydrosoluble dirigée vers l'extérieur, vers la couche de protéines.
  - *L'intégrité de la membrane plasmique, qui sert habituellement de barrière sélective pour maintenir la composition interne de la cellule, est rompue.*
  - *La membrane devient plus perméable : d'importants composants cellulaires tels que des acides nucléiques et des protéines sont libérés, ce qui entraîne la mort de la bactérie. (100)*

---

## PHARMACOCINETIQUE

La principale voie d'élimination du colistiméthate sodique administré par IV est la voie rénale. Une fraction de la dose de colistiméthate sodique administrée est transformée *in vivo* en colistine. (101) La colistine subit une importante réabsorption tubulaire et est donc principalement éliminée par des mécanismes non rénaux qui n'ont pas encore été totalement caractérisés. (102) L'étude de la pharmacocinétique d'une dose unique (2 MU) de colistine inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose a montré que de fortes concentrations de colistine sont retrouvées dans les crachats, jusqu'à 12 heures après la prise. Ainsi, l'inhalation de 2 millions d'unités (MU) de colistine deux fois par jour permet d'apporter une quantité suffisante de colistine pour traiter les voies respiratoires inférieures. (103)

---

## VOIES D'ADMINISTRATION

Il existe 2 voies d'administration principales de la colistine sous forme de colistiméthate sodique :

- La voie systémique en injection intraveineuse par perfusion ou en bolus,
- La voie pulmonaire par nébuliseur, par aérosol doseur ou par inhalateur poudre.

D'autres voies peuvent également être utilisées :

- La voie digestive per os et
- La voie topique

Dans le cas de méningites l'administration peut se faire :

- Par injections intrathécales
- Par injections intraventriculaires. (104)

La colistine par voie systémique est généralement administrée 3 fois/jour, en perfusion IV de 50 ml, pendant 30 minutes. Cette perfusion peut se faire à l'hôpital ou à domicile. Néanmoins, des études signalent une néphrotoxicité significative chez les patients atteints de mucoviscidose et traités par polymyxines : présence de lésions tubulaires aiguës après administration IV de colistine et de tobramycine. (105) La néphrotoxicité de la colistine est par conséquent un effet indésirable qui doit être pris en compte lors du traitement. (106) De plus, une neurotoxicité, avec des manifestations telles que paresthésie, troubles visuels, ataxie et bloc neuromusculaire, est possible avec toute la famille des polymyxines. (107) Ces effets neurologiques surviennent généralement chez des patients prenant un traitement au long cours et sont réversibles à l'arrêt du traitement. Enfin des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir lors du traitement par voie I.V, notamment des éruptions cutanées et une fièvre médicamenteuse.

Il existe un second mode d'administration IV : L'injection en bolus. Cela consiste à administrer la même dose de médicament qu'en perfusion, mais dans un plus petit volume de solvant et sur une durée courte. Dans le cas de la colistine, les patients adultes ayant un TIVAD peuvent tolérer trois bolus quotidiens, chacun jusqu'à 2 MU dans un volume de 10 ml, administrés sur cinq minutes minimums. Bien qu'elle n'ait pas encore fait l'objet de nombreuses recherches, l'administration en bolus offre des avantages potentiels en termes d'économie de

temps et de coût, tout en réduisant l'impact du traitement sur la vie quotidienne des patients. L'administration en bolus est par conséquent une alternative à la perfusion. Néanmoins l'injection en bolus présente les mêmes effets indésirables que la perfusion : néphrotoxicité, neurotoxicité, réactions d'hypersensibilité. (108)

Afin de pallier les contraintes de l'administration parentérale, l'administration par voie pulmonaire a été développée. Dans la pratique clinique, l'administration par nébulisation est régulièrement utilisée.

Le traitement suit la posologie suivante :

- Enfants < 2 ans : 500 000 à 1 MU deux fois par jour
- Enfants > 2 ans et adultes : 1 à 2 MU deux fois par jour

Néanmoins, les nébuliseurs traditionnels présentent certains inconvénients :

- Difficultés de transport : fonctionnement qui nécessite une alimentation électrique ou en gaz comprimé
- Durée d'administration, variant de dix minutes à plusieurs heures par jour
- Nettoyage et entretien réguliers
- Variabilité des performances
  - *Entre les marques de nébuliseurs*
  - *En fonction du cycle d'utilisation*
- Coût élevé (109) (71) (70) (110)

Pour la voie pulmonaire, une deuxième option technique existe : l'administration de colistine par aérosols-doseurs. Dans la pratique ils sont largement utilisés et très populaires. En 2005, leur part de marché était estimée à environ 80 %. (111) Les aérosols-doseurs sont petits et portatifs et ne nécessitent aucune préparation médicamenteuse, contrairement aux nébuliseurs. Lors de l'inhalation, les aérosols-doseurs diffusent de petits jets de médicament en aérosol, sous la forme d'un spray finement atomisé, dans les poumons des patients. Cependant, les gouttelettes délivrées ont la particularité d'être grosses (~25 µm) et donc sont plus rapidement déviées, entraînant un dépôt prématuré au niveau de l'oropharynx (passage digestif). De plus une bonne coordination « main-poumon » est nécessaire pour appuyer sur la cartouche tout en inspirant la dose jusqu'au bout. Par conséquent, de nombreux patients n'utilisent pas les aérosols-doseurs de manière optimale. (112)

Les inhalateurs de poudre constituent une troisième possibilité pour administrer la colistine par voie pulmonaire. Contrairement aux aérosols doseurs, les inhalateurs de poudre ne contiennent pas de gaz inerte comprimé en cartouche. Les patients n'ont donc pas à appuyer sur le flacon pour libérer une dose de traitement. La dose est délivrée par le flux inspiratoire au niveau de l'embouchure du dispositif. Ainsi, aucune coordination « main-poumon » n'est nécessaire lors de l'inhalation. De plus les inhalateurs de poudre ont l'avantage d'être peu onéreux, faciles à utiliser et à entretenir. Enfin l'arrivée de nouveaux inhalateurs de poudre, utilisant des particules micronisées, offre un moyen plus pratique et plus efficace pour diffuser le traitement vers les tissus pulmonaires infectés.

Administrés par voie intraveineuse, les antibiotiques diminuent la charge bactérienne au niveau des poumons. Néanmoins ils ne pénètrent pas correctement dans les crachats.<sup>1</sup> De plus, cette voie d'administration nécessite un personnel qualifié et le dispositif est faiblement transportable (domicile ou hôpital). Ce type de traitement est donc contraignant pour le patient. Au contraire, l'administration directe des antibiotiques dans les poumons infectés offre plusieurs avantages :

- Elle permet, d'une part, d'obtenir une forte concentration au site de l'infection, ce qui permet d'augmenter l'efficacité et de réduire les événements indésirables systémiques.
- D'autre part, elle constitue un système d'administration non-invasif sans aiguille qui permet d'obtenir des effets thérapeutiques similaires avec des doses inférieures à celles d'un traitement systémique. (113)
- Enfin, au quotidien elle ne nécessite pas l'intervention d'un personnel qualifié et peut être Pratiquée en tous lieux.

La voie pulmonaire est par conséquent plus adaptée aux besoins thérapeutiques quotidiens des patients atteints de mucoviscidose. Pour la voie pulmonaire, deux dispositifs permettent l'administration de la colistine : la

nébulisation et les inhalateurs de poudre. Initialement, la nébulisation a permis de résoudre les problèmes de faible pénétration pulmonaire et les effets systémiques associés aux traitements IV. (114) (115) Cependant, les principaux inconvénients des antibiotiques nébulisés sont :

- La durée d'administration,
- Les difficultés de transport et de nettoyage de l'appareil,
- Ainsi que le faible dépôt et la faible pénétration de l'antibiotique dans le tissu pulmonaire.

A l'inverse, les formes inhalées bénéficient d'une meilleure pénétration pulmonaire du médicament, d'une durée d'administration plus brève, et de dispositifs plus pratiques et transportables par rapport aux formes nébulisées. Par conséquent, la voie d'administration sous forme de poudre inhalée répond mieux au quotidien des patients atteints de mucoviscidose.

## DEVELOPPEMENT CLINIQUE

C'est dans ce contexte qu'ont été développés Colobreathe® et son inhalateur Turbospin®. Le choix de l'administration du colistiméthate par un inhalateur de poudre a été étayé par des études montrant que ce mode d'administration pourrait être une bonne alternative aux traitements nébulisés, tout en étant plus pratique et plus facile d'utilisation. De plus selon l'étude PPL252, Colobreathe® a permis de déposer 11,6 % de la dose de colistine dans les poumons, contre 5,9 % de la dose avec un nébuliseur Ventstream. Contrairement aux nébuliseurs, les traitements administrés par inhalateur de poudre prennent moins de 60 secondes par inhalation. De plus, l'administration via l'inhalateur Turbospin® présente les avantages suivants :

- Une administration homogène du produit.
- Facile à manipuler, à nettoyer et à transporter : il peut être transporté dans une poche, comme un stylo.

C'est dans cette perspective que l'inhalateur Turbospin® a été développé. Ainsi, le dispositif Turbospin® semble être le meilleur choix pour l'administration de la poudre de colistiméthate, formulation Colobreathe®. L'évaluation de cette association est l'objet de l'étude Freedom. (116) (117)

## ÉTUDE FREEDOM

### METHODE

#### OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objet de l'étude Freedom est d'évaluer l'efficacité du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE®) versus tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®), dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas Aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose. (118)

#### METHODOLOGIE DE L'ÉTUDE

La méthodologie de l'étude est résumée dans les points caractéristiques suivants : menée dans 66 centres de référence de la mucoviscidose en Europe de mars 2003 à octobre 2007. Il s'agit d'une étude en ouvert de phase III, de non-infériorité, prospective, randomisée de manière centralisée, multicentrique. De plus, la durée de l'étude était de 24 semaines. (91)

La définition de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* :

- Au moins 50% des échantillons de crachats doivent être positifs pour *P. Aeruginosa* au cours des 12 mois précédant le premier jour de traitement

OU

- 2 échantillons positifs au cours des 6 mois précédant le premier jour de traitement

## CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusions de l'étude impliquent des patients de sexe masculin ou féminin, âgé de 6 ans ou plus, ayant un diagnostic documenté de mucoviscidose, un VEMS compris entre 25 et 75 % de la valeur théorique, une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*, ainsi qu'un état clinique stable.<sup>1</sup> De plus, les patients inclus doivent être disposés à recevoir des antibiotiques inhalés, et avoir reçu un minimum de 2 cycles (ON/OFF) de tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®) juste avant la randomisation.<sup>2</sup> (phase de pré-randomisation)

## CRITERES D'EXCLUSION

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Les preuves d'exacerbation respiratoire aiguë
- L'hypersensibilité ou intolérance précédemment connue au  $\beta$ -2-agonistes ou à la colistine
- La grossesse ou allaitement
- Le patient recevant des agents antipyocyaniques en traitement d'une exacerbation ou des antibiotiques oraux à des fins prophylactiques
- L'infection compliquée à *Burkholderia cepacia* au niveau des voies respiratoires ou d'une aspergillose bronchopulmonaire allergique

## CRITERES DE JUGEMENT

L'étude de phase III (COLO/DPI/02/06 ou étude Freedom), est une étude de non-infériorité.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité<sup>1</sup> est la variation du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre l'inclusion et la fin de l'étude (24 semaines après la première prise du traitement).

Hypothèse de non-infériorité : L'hypothèse de non-infériorité est validée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) de la différence entre les deux groupes de traitement (colistiméthate de sodium versus tobramycine) sur le critère de jugement principal est supérieure à -3,0 % (seuil delta = 3 %).

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont :

- La sensibilité des colonies de *P. aeruginosa* isolées dans les voies respiratoires des patients à la colistine ou à la tobramycine
- Délai avant recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques et durée d'utilisation
- L'observance au traitement de l'étude
- Le point de vue et la préférence des patients sur le traitement
- La qualité de vie (mesurée à l'aide du score de qualité de vie) : CFQ-R
- La tolérance

## SCHEMA DE L'ETUDE

Cette étude compare l'efficacité et la tolérance du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule (COLOBREATHE®) à celles de la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (TOBI®), dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa* chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose (N = 380 patients, dont 187 dans le groupe colistiméthate de sodium versus 193 dans le groupe tobramycine).

De plus, les patients ont été randomisés pour recevoir Colobreathe® en poudre pour inhalation (CDPI, à raison d'une gélule contenant 1 662 500 UI de colistiméthate de sodium, deux fois par jour) ou de la tobramycine en solution pour inhalation par nébuliseur (TIS) à raison de 300 mg/5 ml deux fois par jour pendant trois cycles de 28 jours. La durée de l'étude était de 24 semaines.<sup>2</sup> Néanmoins, les patients non-pré-traités par tobramycine

inhalée (absence de patient naïf de tout traitement) et les patients ayant une infection sévère (exacerbation respiratoire aiguë) n'ont pas été inclus.

## RESULTATS

### REPARTITION DES PATIENTS

Au total, 380 patients ont été randomisés (187 patients dans le groupe colistiméthate de sodium versus 193 dans le groupe tobramycine). Parmi ces patients, 374 (183 versus 191) ont été inclus dans l'analyse ITT et 298 (141 versus 157) dans l'analyse PP.

Voici les populations d'analyse :

- Patients randomisés : Population pour l'analyse de la tolérance
- Population en intention de traiter (ITT) : Ensemble des patients randomisés ayant été exposés à au moins une dose des médicaments de l'étude et ayant une infection chronique confirmée au laboratoire.
- Population per protocole (PP) : Ensemble des patients randomisés ayant suivi dans sa totalité le protocole de l'étude.

Parmi les patients inclus (population ITT),

- 86 % (82,9 % dans le groupe colistiméthate de sodium versus 89,1 % dans le groupe tobramycine) ont terminé les 24 semaines de traitement (visite de fin d'étude) et
- 14 % (17,1 % versus 10,9 %) ont arrêté prématurément le traitement ;
  - *Les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'effets indésirables (9,6 % versus 1,6 %) et le retrait de consentement (4,8 % versus 5,7 %).*

### RAPPEL DE SPIROMETRIE

La spirométrie permet de mesurer le Volume Expiratoire Maximal à la 1<sup>ère</sup> Seconde (VEMS). Il correspond à la quantité d'air rejetée, mesurée à la 1<sup>ère</sup> seconde d'une expiration forcée. (119)

Chez une personne dont les poumons sont sains et ne présentent pas d'obstruction, le VEMS doit être proche de la capacité vitale, car en effet, en une seconde, sans obstacle dans les bronches, le patient peut expirer presque tout l'air mobilisable contenu dans ses poumons.

A l'aide de la spirométrie, on peut aussi mesurer les débits inspiratoires et expiratoires afin d'établir la courbe débit-volume du patient. (120) Cet exercice est aussi appelé épreuve de capacité vitale forcée car il mesure la quantité de gaz expulsée lorsqu'une personne fait une inspiration forcée suivie d'une expiration forcée, le plus rapidement possible (débit maximal). (119)

Avant l'exercice, le patient respire normalement. L'exercice débute par une inspiration profonde (partie inférieure de la courbe). Une fois qu'il a atteint son volume de réserve inspiratoire il doit faire une expiration forcée complète (partie supérieure de la courbe). Dans la première partie de l'expiration, le patient atteint rapidement le débit expiratoire de pointe (DEP) c'est-à-dire le débit expiratoire maximum, au démarrage de l'expiration forcée. Cette partie de l'expiration correspond à l'évacuation de l'air contenu dans les plus gros conduits aériens. Le débit est élevé car la résistance de ces conduits est faible. Plus l'expiration forcée se poursuit, plus le débit diminue car l'air évacué est alors celui des conduits aériens de plus petit calibre, donc avec une résistance plus élevée.

Chez un patient atteint d'une maladie pulmonaire telle que la BPCO, on note une diminution du DEP. Dans le cas de la BPCO, l'inflammation des bronches provoque leur rétrécissement, donc l'augmentation de la résistance, ce qui explique que la courbe débit-volume se creuse.

## CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

À l'inclusion, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus sont comparables entre les deux groupes de traitement. La majorité des patients sont des hommes (54,5%) et âgés en moyenne de 21 ans (dont 59% ≥ 18 ans ; 23% entre 13 et 17 ans ; 18% entre 6 et 12 ans). (118)

## RESULTATS DU CRITERE PRINCIPAL

Les résultats sur le critère de jugement principal sont présentés pour les populations PP et ITT selon la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).<sup>1</sup> L'hypothèse de non-infériorité est validée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les deux groupes de traitement (Colobreathe® *versus* TOBI®) sur le critère de jugement principal est supérieure à -3,0 %.

Les variations moyennes du VEMS (en pourcentage de la valeur théorique) dans la population en ITT entre le début de l'étude et la fin des 24 semaines de traitement est de 0,964 % pour le groupe Colobreathe® et de 0,986 % pour le groupe TOBI®.

La différence moyenne ajustée entre les groupes Colobreathe® et TOBI®, à la semaine 24 est de - 0,98 % pour la population ITT (95 % IC, - 2,74 % à 0,86 %) et de - 0,56 % pour le groupe PP (95 % IC, - 2,71 % à 1,70 %).

Ces données permettent de conclure à la non infériorité de Colobreathe® par rapport à TOBI®. Cette non-infériorité est validée par analyse ANCOVA.

## ANALYSES STATISTIQUES

### Analyse ANCOVA

La comparaison des deux groupes sur le critère de jugement principal (variation du VEMS) est réalisée à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA), effectuée en intégrant dans le modèle les effets principaux du traitement, la valeur initiale et les centres poolés.

Dans l'analyse PP (Per protocole, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence ajustée (-3,79 %) est inférieure à la limite fixée pour la non-infériorité (-3,0 %) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité ne peut donc pas être validée.

### Analyse ANCOVA après transformation logarithmique

Sur la base de l'ANCOVA, un test de Shapiro-Wilk est réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité de la distribution des valeurs. En cas d'écarts à la normalité, il est prévu au protocole une transformation logarithmique pour compléter l'ANCOVA.

Dans l'analyse PP, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> du ratio ajusté (0,935) étant inférieure à la limite fixée pour la non-infériorité (0,940) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité ne peut donc pas être validée. Cette borne inférieure correspond à une borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence ajustée de -3,07 %.

### Analyse non-paramétrique

Sur la base de la transformation logarithmique, le test de Shapiro-Wilk a été à nouveau réalisé afin de tester l'hypothèse de normalité. Dans le cas où des écarts à la normalité seraient présents malgré la transformation logarithmique, une analyse non-paramétrique des données a été prévue au protocole de l'étude afin de compléter l'ANCOVA et la transformation logarithmique.

Dans l'analyse PP, la borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes (-2,50 % ou -2,49 %, selon le test utilisé) étant supérieure à la limite fixée pour la non-infériorité (-3,0 %) du colistiméthate de sodium par rapport à la tobramycine, l'hypothèse de non-infériorité peut être validée. Ce résultat est confirmé dans l'analyse ITT.

## RESULTATS DES CRITERES SECONDAIRES

Concernant la modification de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* à 24 semaines de traitement : Dans la population ITT, le pourcentage d'isolats résistants (définis par une CMI supérieure ou égale à la concentration critique déterminée de 8 µg/mL vis-à-vis de *P. aeruginosa*) a varié de 0,0 % à 0,05 % pour la colistine dans le groupe colistiméthate de sodium versus 15,7 % à 18,8 % pour la tobramycine dans le groupe tobramycine. (118) De plus, il n'a été observé aucune augmentation significative de la résistance des isolats de *P. aeruginosa*, malgré l'utilisation généralisée du colistiméthate de sodium pendant plus de 20 ans. (91)

Délai avant recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques : Le délai moyen avant le recours à d'autres antibiotiques antipyocyaniques a été de 55,3 jours ( $\pm$  43,2) dans le groupe colistiméthate de sodium versus 51,8 jours ( $\pm$  41,9) dans le groupe tobramycine.

Durée d'utilisation d'autres antibiotiques antipyocyaniques : La durée moyenne d'utilisation d'autres antibiotiques pyocyaniques a été de 13,6 jours dans le groupe colistiméthate de sodium versus 14,4 jours dans le groupe tobramycine. La proportion d'isolats résistants à la colistine dans les deux groupes était faible ( $\leq$  1,1 %). Il n'a été observé aucune augmentation du nombre ou du pourcentage d'isolats résistants à la colistine.

La qualité de vie a été évaluée par un questionnaire spécifique à la mucoviscidose (CFQ-R) à 24 semaines de traitement. Bien qu'il n'y ait eu aucune différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui concerne la variation des scores globaux de qualité de vie, les variations moyennes ajustées à la semaine 24 étaient en faveur du CDPI pour le fardeau thérapeutique ( $p = 0,091$ ). Cette différence s'est avérée significative à la semaine 4 ( $p < 0,001$ ). Le dispositif Turbospin® utilisé avec le CDPI a été noté comme étant « très facile à utiliser » par 51,9 % des patients du groupe CDPI, alors que seulement 9,9 % des patients du groupe TIS ont évalué leur dispositif comme « très facile à utiliser » (ITT). La proportion des patients dans chaque groupe ayant évalué leur dispositif comme « très facile ou facile à utiliser » a été de 90,7 % vs 53,9 % respectivement ( $p < 0,001$ ). Les patients affectés au traitement par CDPI ont comparé le CDPI (Colobreathe® plus dispositif Turbospin®) à leur expérience pré-randomisation avec le TIS (TOBI® plus nébuliseur PARI LC Plus® et compresseur). Dans la population ITT, 65,6 % des patients ont préféré le traitement par CDPI. Dans la tranche d'âge des 6-12 ans, 80,6 % des enfants ont préféré le mode de traitement par CDPI.

La tolérance a été évaluée sur l'ensemble des patients randomisés (population de sécurité), soit 380 patients. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable a été de 93,6 % dans le groupe colistiméthate de sodium versus 89,1 % dans le groupe tobramycine. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable considéré comme « sévère » a été plus élevé dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (25,7 % versus 6,7 %). Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été également plus fréquents dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (11,8 % versus 2,6 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la toux (15,7 % dans le groupe colistiméthate de sodium versus 10,3 % dans le groupe tobramycine), la dysgueusie (10,7 % versus 5,2 %), l'irritation de la gorge (7,6 % versus 5,3 %), la dyspnée (6,6 % versus 8,2 %) et les infections des voies respiratoires (6,4 % versus 7,1 %). Deux décès sont survenus dans le groupe tobramycine suite à une infection des voies respiratoires, et 5 événements indésirables graves ont été considérés comme liés aux traitements à l'étude, dont 3 dans le groupe colistiméthate de sodium : convulsion (1), asthme (1), hémoptysie (1) versus 2 dans le groupe tobramycine : hémoptysie (2). La plupart des effets indésirables (2302/2426, 95 %) étaient d'intensité légère à modérée et la majorité ont disparu sans laisser de séquelles.

## CONCLUSION

Colobreathe® a démontré sa non-infériorité à TOBI® en termes de variation du VEMS après 24 semaines de traitement après ajustement logarithmique des résultats. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de qualité de vie entre les deux groupes à 24 semaines. La qualité de vie et le fardeau thérapeutique sont en faveur de Colobreathe® comparativement à TOBI® à la semaine 4. Globalement Colobreathe® a été bien toléré.

#### ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS A *PSEUDOMONAS* ET ENJEU DE LA RESISTANCE

La résistance aux antibiotiques est devenue ces dernières années un enjeu mondial de santé, en particulier pour les infections à Gram-négatif, qui comprennent un grand nombre de bactéries multirésistantes. Cette résistance aux antibiotiques est un problème majeur dans la prise en charge de la mucoviscidose puisque le traitement des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* (*PA*) est un aspect essentiel du traitement de la maladie, et que des études *in vitro* indiquent que cet agent pathogène développe une résistance aux antibiotiques (ATB) couramment utilisés. (87) (106) Les patients atteints de mucoviscidose sont très sensibles aux infections à *PA* ; c'est en effet une infection courante, avec 80% des patients qui présentent une infection chronique à partir de l'âge de 18 ans. (123)

La conséquence de ces infections est une atteinte des tissus pulmonaires, principale cause de morbidité et de mortalité dans la mucoviscidose. (86) Les patients dont les cultures expectorations pulmonaires sont positives à *PA* ont un risque de mortalité 2 à 3 fois plus élevé sur une période de huit ans comparé aux patients dont les cultures sont négatives à l'infection par *PA*. Lorsque des souches mucoïdes de *PA* ont colonisé de façon chronique les poumons d'une personne atteinte de mucoviscidose, l'infection est pratiquement impossible à éradiquer. Des traitements antibiotiques efficaces contre cet agent pathogène et répondant à l'enjeu de la résistance sont donc essentiels pour la prise en charge de la mucoviscidose.

#### *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ET RESISTANCE

*Pseudomonas aeruginosa* (*PA*) est un bacille à GRAM négatif. (124) C'est une bactérie ubiquitaire de l'environnement présente dans l'eau et les sols. <sup>1,2</sup> Elle est aussi retrouvée dans les endroits humides de l'environnement hospitalier (savons liquides, humidificateurs, solution antiseptique...). (125)

Comme les autres organismes à Gram-négatif, elle a une paroi cellulaire double, dont la membrane externe rend extrêmement difficile la pénétration des antibiotiques. Elle peut aussi changer, muter très rapidement, ce qui lui permet de développer en peu de temps une résistance aux antibiotiques.

C'est cette capacité à subir des mutations et à répondre rapidement aux conditions défavorables de son environnement qui lui permet de facilement coloniser les poumons des patients atteints de mucoviscidose. En réponse à la surproduction de mucus associée à la maladie et aux attaques des traitements antibiotiques, les souches mucoïdes de *PA* forment des microcolonies entourées d'exopolysaccharides, également appelés alginate, ce qui forme une matrice (biofilm) unissant les bactéries entre elles et aux autres structures. La structure du biofilm constitue un environnement dense et protecteur, qui enveloppe les formations mucoïdes en les rendant moins sensibles aux antibiotiques. C'est une résistance dite naturelle ou intrinsèque. Elle est en partie due à la couche de lipopolysaccharide (LPS) de la paroi cellulaire des bactéries à Gram-négatif. Des études *in vitro* indiquent que les bactéries organisées en biofilms ont une résistance beaucoup plus élevée – jusqu'à 1 000 fois plus – aux antibiotiques que les bactéries sous forme planctonique.

Les bactéries montrent aussi résistance acquise, à de nombreux antibiotiques courants. Les causes de ce phénomène ne sont pas totalement élucidées.

#### *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, MECANISMES DE LA RESISTANCE

Le développement de résistances est devenu un problème majeur de santé public. Le développement d'une résistance chez les organismes à Gram-négatif est particulièrement inquiétant car, en plus de l'absence de traitements antibiotiques efficaces contre les agents pathogènes difficiles à traiter, peu d'antibiotiques actifs contre les organismes multirésistants sont actuellement en développement. (87) La nécessité de disposer

d'antibiotiques contre les agents pathogènes à Gram-négatif est cruciale, en raison de leur taux élevé de morbidité et de mortalité.

Comme pour d'autres bactéries, la résistance de *PA* aux antibiotiques est le fruit de plusieurs mécanismes bactériens. On distingue principalement : (126)

- La production d'enzymes qui désactivent certains antibiotiques
- La présence de pompes d'efflux qui repoussent les antibiotiques des bactéries
- La modification de la structure des cellules bactériennes, par exemple de la paroi cellulaire ou des cibles des antibiotiques au niveau de la bactérie
- La formation de biofilms

*PA* est résistante à de nombreuses classes d'antibiotiques dont les bêta-lactamines et les aminosides. Toutefois, des études indiquent que la résistance à la colistine ne constitue pas un problème majeur dans la pratique clinique. Un changement dans la résistance *in vitro* ne s'accompagne pas nécessairement d'un changement dans la réponse clinique. (87) (90)

---

## ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTION A PSEUDOMONAS

Plusieurs antibiotiques inhalés luttant contre l'infection à *PA* sont apparus sur le marché, la tobramycine, l'aztréonam de lysine et la colistine. Ils ne disposent pas tous du même spectre d'activité notamment vis-à-vis de *PA*. Des études ont décrit le développement d'une résistance aux aminosides en aérosol (tobramycine) et aux bêta-lactamines en aérosol (aztréonam de lysine) chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une infection à *PA*. (127)

Une administration intermittente permettait de réduire l'apparition de résistances due à l'exposition continue au traitement. Ceci a entraîné l'adoption d'un schéma thérapeutique alterné (28 jours de traitement, 28 jours sans traitement) pour la tobramycine et l'aztréonam de lysine mais certaines études n'ont pas démontré de modification de la résistance avec cette stratégie.

La colistine a un spectre d'activité antibactérien très mince, avec une sensibilité contre les bactéries Gram-négatives courantes. Elle présente une activité *in vitro* contre les organismes Gram-négatif multirésistants tels que *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Klebsiella pneumoniae*, bien que de récentes études suggèrent l'existence d'un nombre croissant de *Klebsiella pneumoniae* résistants à la colistine.

---

## ANTIBIOTIQUES DES INFECTIONS A PSEUDOMONAS : COLISTINE

La colistine est un antibiotique de la famille des polymyxines, qui agit en détruisant la membrane cellulaire des bactéries. C'est un antibiotique efficace contre les germes à Gram-négatif, utilisé dans la pratique clinique depuis les années 1950. Pendant les années 1960, la colistine était utilisée pour traiter les infections à *P. aeruginosa* ; elle était efficace mais montrait également une toxicité rénale (néphrotoxicité) et une neurologique. Les cas de neurotoxicité et de néphrotoxicité ont conduit à l'abandon progressif de la colistine dans la majeure partie du monde à partir des années 1970. Par la suite, l'utilisation IV de la colistine a été réservée au traitement des infections pulmonaires dues à des bactéries à Gram-négatif multirésistantes chez les patients atteints de mucoviscidose. Il est important de comprendre comment la colistine permet de lutter contre les infections à *P. aeruginosa* tout en affichant un très faible niveau de résistance.

La colistine est particulièrement importante du fait du manque d'options thérapeutiques efficaces contre les bactéries à Gram-négatif et du nombre limité de nouveaux antibiotiques en développement pour lutter contre ces agents pathogènes. La colistine est un antibiotique de la famille des polymyxines, qui détruit la membrane cellulaire des bactéries, en particulier Gram-négatif.

---

## ANTIBIOTIQUES DES INFECTIONS A *PSEUDOMONAS* : COLISTINE ET RESISTANCE

Dans une étude britannique portant sur la sensibilité *in vitro* de *PA* aux antibiotiques couramment utilisés dans le traitement de la mucoviscidose, les résultats indiquent que *PA* est beaucoup plus sensible à la colistine qu'aux autres antibiotiques. Cette étude indiquait que : « La résistance aux antibiotiques anti-*pseudomonas* de première intention, à l'exception de la colistine, est extrêmement élevée ». Les tests *in vitro* indiquent que seuls 3% des patients britanniques atteints de mucoviscidose et souffrant d'une infection pulmonaire à *PA* étaient résistants à la colistine. Pour les autres antibiotiques couramment utilisés, le taux de résistance variait entre 10% et 47%. (87)

D'autres études ont fait état d'une absence de développement de résistances chez les patients atteints de mucoviscidose traités par la colistine et, au Royaume-Uni, la colistine est le traitement habituel prescrit aux patients souffrant d'une infection chronique à *PA*. (128) (129) Ce traitement s'est avéré sans danger et, ne semble pas présenter de problèmes liés à l'apparition de souches résistantes. Dans des centres de soins danois, l'utilisation de colistine nébulisée et de ciprofloxacine orale comme traitement précoce contre la colonisation intermittente de *PA* est devenue le traitement courant contre l'infection à *PA*. Ce schéma thérapeutique a été utilisé depuis près de 15 années sans avoir donné lieu à des problèmes de résistance. Des études plus récentes réaffirment ce profil de résistance de la colistine. (87)

Les bactéries qui résistent à la colistine, par exemple *B. cepacia*, présentent une modification ou une substitution totale par l'éthanolamine ou l'aminoarabinose des groupes phosphates sur leurs molécules LPS, élément essentiel de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatif. (93) On a également observé que *P. aeruginosa* peut modifier le lipide A, empêchant ainsi la fixation de la colistine. (94) (95) (96)

Une autre stratégie de défense des bactéries, inefficace contre la colistine, est l'alginate (substance visqueuse) qui recouvre les formes mucoïdes de *P. aeruginosa* constituant le biofilm associé aux infections chroniques. (97) (98)

---

## LES ANTIBIOTIQUES DES INFECTIONS A PSEUDOMONAS DE FORME NEBULISEE

---

### LA COLIMYCINE

---

#### RESUME DU RCP

Colimycine dont la dénomination commune internationale (DCI) est la colistiméthate sodique – plus fréquemment appelée colistine - est un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines, du groupe des polymyxines E. Colimycine se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour inhalation par nébuliseur à 1 MUI (Millions d'Unités Internationales). La colistine existe aussi en poudre et solvant pour injection, principalement pour une utilisation en milieu hospitalier.

Colimycine a obtenu son AMM en 2004. Le produit est commercialisé par le laboratoire Sanofi.

---

#### INDICATIONS :

Colimycine est indiqué dans le traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la colistine chez les patients atteints de mucoviscidose, notamment :

- Dans le traitement précoce de la primocolonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en relais d'une cure d'antibiotiques administrés par voie intra-veineuse (IV);
- Dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa*.

*Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactérien.*

## POSOLOGIE :

---

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose. La posologie usuelle chez l'adulte et chez l'enfant est de 1 à 6 MUI par jour en 1 à 3 prises.

Pour le traitement de l'infection pulmonaire chronique à PA, le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient. L'administration de la colistine doit être précédée d'une kinésithérapie respiratoire afin de désencombrer les bronches. Si le traitement habituel du patient comprend des bronchodilatateurs et/ou un fluidifiant (ex : rhDNase), ceux-ci doivent être administrés avant la colistine.

## CONTRE-INDICATIONS :

---

Le traitement par Colimycine est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active (colistine) ou à des produits de la famille des polymyxine et en cas de myasthénie.

## MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

---

Plusieurs mises en garde et précautions d'emploi sont présentées dans le RCP :

### LA NEPHROTOXICITE :

---

La principale voie d'élimination de la colistine est rénale ; à l'origine d'une néphrotoxicité. Par conséquent, la colistine doit être utilisée avec précaution chez les patients insuffisants rénaux (dialysés ou non dialysés) en évaluant le bénéfice/risque du traitement pour le patient. Chez ces patients, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible du traitement, de surveiller les fonctions rénales ainsi que la concentration plasmatique de la colistine.

### LA SURVENUE D'UN BRONCHOSPASME :

---

La colistine est un médicament susceptible de provoquer un bronchospasme. Par conséquent, la première dose de traitement doit être administrée sous surveillance, après désencombrement bronchique par l'utilisation préalable d'un bronchodilatateur. Si un bronchospasme apparaît malgré cette précaution, il peut s'agir d'une réaction allergique qui conduit à l'arrêt du traitement.

### L'HEMOPTYSIE :

---

L'utilisation de la colistine chez des patients ayant présenté une hémoptysie sévère récente ne doit être envisagée que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

---

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec les aminosides administrés par voie parentérale. En raison d'une addition des effets néphrotoxiques, l'utilisation de la colistine et d'aminoside doit être justifiée et strictement surveillée.

Des interactions sont aussi possibles avec les curarisants. L'utilisation de la colistine en association avec un curarisant potentialise les effets du curare. Le degré de curarisation doit être surveillé en fin d'anesthésie.

## FERTILITE/GROSSESSE/ALLAITEMENT :

---

- Grossesse : L'utilisation de la colistine par voie inhalée peut être envisagée au cours de la grossesse.

- Allaitement : L'utilisation de la colistine par voie orale ou parentérale n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

## CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES :

---

L'administration de la colistine par voie intra-veineuse (IV) peut provoquer une neurotoxicité à effet dose-dépendant caractérisée par : des étourdissements, une confusion ou des troubles de la vision. L'administration par voie inhalée génère en revanche un très faible passage systémique du produit. Néanmoins, si ces effets surviennent, il convient de ne pas conduire de véhicule ou d'utiliser des machines.

## EFFETS INDESIRABLES :

---

Les effets indésirables fréquents (1 à 10% des patients) sont la baisse du VEMS de plus de 10%, associée ou non à des signes cliniques. Le bronchospasme, la dyspnée et l'oppression thoracique sont observés surtout chez les patients ayant un VEMS de base abaissé. Une augmentation de la toux et des expectorations sont observées comme au cours de toute exposition à un aérosol. Les effets indésirables occasionnels observés (0,1 à 1% des patients) sont les pharyngites et une altération de la voix.

L'hémoptysie constitue un effet indésirable rare (0,01 à 0,1% des patients) ; au même titre que les réactions d'hypersensibilité de type respiratoire (bronchospasme) et de type cutané (rash, voire réaction anaphylactique plus sévère).

## SURDOSAGE :

---

Le surdosage peut provoquer des apnées, une faiblesse musculaire et une insuffisance rénale. Il n'existe pas d'antidote spécifique. La prise en charge du surdosage repose sur le traitement symptomatique ainsi que les mesures prévues pour augmenter l'élimination de la colistine tel que la diurèse osmotique à l'aide de mannitol.

La colistine n'est pas dialysée.

## CONCLUSION DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

---

*Colimycine 1 MUI en poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur* dispose d'un service médical rendu (SMR) important et d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) II.

Dans sa conclusion, la commission de la transparence confirme le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systémique programmé de l'infection bronchique chronique à PA. Tout l'intérêt de ce traitement d'entretien réside dans sa capacité à délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer la toxicité par rapport à la voie systémique.

La commission place Colimycine dans la stratégie thérapeutique sur la même ligne que la tobramycine et l'aztréonam de lysine.

---

## LA TOBRAMYCINE – TOBI

### RESUME DU RCP

TOBI est un antibiotique de la famille des aminosides. La DCI de TOBI est la tobramycine. Le produit est disponible en solution pour inhalation par nébuliseur à 300 mg/5 ml. TOBI a obtenu son AMM en 2000. Le produit est commercialisé par le laboratoire Novartis.

## INDICATION :

---

TOBI est un traitement au long cours des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens

## POSOLOGIE :

---

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose.

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est d'une ampoule de 300 mg de tobramycine deux fois par jour pendant 28 jours. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures et ne pas être inférieur à 6 heures. Après 28 jours de traitement, le patient doit l'interrompre pendant les 28 jours suivants. Des cycles de 28 jours de traitement actif (cycle ON) suivis de 28 jours sans traitement (cycle OFF) seront maintenus aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient. On parle de cycle de traitement ON/OFF. L'administration de TOBI doit se faire avec le nébuliseur PARI LC Plus et un compresseur adapté.

## POPULATIONS PARTICULIERES :

---

- Population pédiatrique (enfants de moins de 6 ans) : La sécurité et l'efficacité de TOBI chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies
- Patients âgés de 65 ans et plus : les données disponibles dans cette population sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique
- Patients insuffisants rénaux et hépatiques : aucune donnée n'est disponible dans ces populations pour recommander une adaptation posologique de TOBI
- Patients transplantés d'organe : il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de TOBI chez les patients

## CONTRE-INDICATIONS :

---

La prescription de TOBI est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue à un aminoside ou à l'un des excipients

## MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

---

L'administration de TOBI doit se faire avec précaution en cas de : troubles rénaux, auditifs, vestibulaires ou neuromusculaires connus ou suspectés, hémoptysie sévère récente.

## BRONCHOSPASME :

---

L'inhalation de médicament susceptible de provoquer un bronchospasme. Par conséquent, la première dose de traitement doit être administrée sous surveillance, après mesure du VEMS pré-dose et désencombrement bronchique par l'utilisation préalable d'un bronchodilatateur. Si un bronchospasme apparaît malgré cette précaution, il peut s'agir d'une réaction allergique qui implique l'arrêt du traitement

## TROUBLES NEUROMUSCULAIRES :

---

TOBI doit être utilisé avec de grandes précautions chez les patients présentant des troubles neuromusculaires tels que la maladie de Parkinson ou d'autres pathologies caractérisées par une myasthénie (y compris la myasthénie grave), puisque les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison de leur effet curarisant sur les fonctions neuromusculaires.

## NEPHROTOXICITE :

---

Le produit doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des troubles connus ou suspectés de la fonction rénale et les concentrations sériques de tobramycine doivent être surveillées. La fonction rénale initiale doit être évaluée. Les taux d'urée et de créatinine doivent ensuite être mesurés au bout de 6 cycles complets de traitement par TOBI (180 jours de traitement). S'il existe des preuves de néphrotoxicité, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les concentrations sériques de tobramycine redeviennent inférieures à 2 µg/ml. Le traitement par TOBI pourra alors être repris si le médecin le souhaite.

## OTOTOXICITE :

---

Le médecin doit tenir compte des risques de toxicité vestibulaire et cochléaire induits par les aminosides et mettre en œuvre une évaluation appropriée de la fonction auditive pendant toute la durée du traitement par TOBI. Chez les patients plus exposés en raison d'un traitement systémique préalable et prolongé par aminosides, il peut être nécessaire d'envisager un examen de l'audition avant de commencer le traitement par TOBI. L'apparition d'acouphènes doit faire l'objet d'une attention particulière. Si un patient se plaint d'acouphènes ou de perte auditive pendant le traitement par aminosides, le médecin devra envisager un examen de l'audition.

## HEMOPTYSIE :

---

L'utilisation de TOBI chez les patients présentant une hémoptysie sévère récente ne doit être envisagée que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

---

L'administration concomitante et/ou séquentielle de TOBI avec d'autres médicaments pouvant entraîner des effets néphrotoxiques ou ototoxiques est à éviter. Certains diurétiques sont susceptibles d'accroître la toxicité des aminosides par modification des concentrations d'antibiotiques dans le sérum et les tissus.

TOBI ne doit pas être administré de façon concomitante avec le furosémide, l'urée ou le mannitol. D'autres médicaments sont susceptibles d'augmenter le potentiel toxique des aminosides administrés par voie parentérale :

- Amphotéricine B, céfalotine, ciclosporine, tacrolimus, polymyxines (risque accru de néphrotoxicité) ;
- Dérivés du platine (risque accru de néphrotoxicité et d'ototoxicité) ;
- Anticholinestérases, toxine botulinique (effets neuromusculaires).

## FERTILITE/GROSSESSE/ALLAITEMENT :

---

- Grossesse : TOBI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire lorsque les bénéfices pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus
- Allaitement : TOBI doit être interrompu ou la mère doit arrêter d'allaiter, toujours en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère

---

## AZTREONAM DE LYSINE – CAYSTON

### RESUME DU RCP

Cayston est un antibiotique de la famille des bêtalactamines. La DCI de Cayston est Aztréonam de lysine. Le produit est disponible en poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur à 75 mg. Cayston a obtenu son AMM en 2009 et est commercialisé par le laboratoire Gilead.

## INDICATION :

---

Cayston est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

## POSOLOGIE :

---

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le domaine de la mucoviscidose. La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans est de 75 mg trois fois par jour pendant 28 jours. Les doses doivent être prises à 4 heures d'intervalle au moins.

Cayston doit être pris en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis chacun de 28 jours sans traitement. (Cycles ON/OFF). Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque prise de Cayston. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque prise de Cayston et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant.

Pour les patients prenant plusieurs traitements par inhalation, il est recommandé d'observer l'ordre d'administration suivant :

1. bronchodilatateur ;
2. mucolytiques ;
3. et, en dernier, Cayston.

Cayston doit être utilisé exclusivement avec le nébuliseur Altera et le tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eBase ou eFlow rapid.

## POPULATIONS PARTICULIERES :

---

- Population pédiatrique (enfants de moins de 6 ans) : La sécurité et l'efficacité de Cayston chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies
- Patients âgés de 65 ans et plus : pas de données disponibles dans cette population. Si Cayston doit être prescrit chez le sujet âgé aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Patients insuffisants rénaux et hépatiques : L'élimination de l'aztréonam est rénale. Cayston doit être prescrit avec prudence chez les insuffisants rénaux, mais aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Patients insuffisants hépatiques : aucune donnée n'est disponible dans ces populations pour recommander une adaptation posologique de Cayston.

## CONTRE-INDICATIONS :

---

La prescription de Cayston est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

## MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

---

### REACTION ALLERGIQUE :

---

En cas de réaction allergique à Cayston, arrêter l'administration du médicament et instaurer le traitement approprié.

## BRONCHOSPASME :

---

Le bronchospasme est une complication associée aux traitements par nébuliseurs. Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque administration de Cayston. En cas de bronchospasme suspecté d'être lié à une réaction allergique, le traitement doit être arrêté.

## HEMOPTYSIE :

---

L'inhalation de solutions nébulisées peut provoquer une toux réflexe. Cayston ne doit être administré chez les patients avec une hémoptysie en cours que s'il est considéré que les bénéfices du traitement priment sur les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

## CONCLUSION

La mucoviscidose est une maladie rare et génétique qui touche principalement les voies respiratoires et le système digestif. Tous les 3 jours, un enfant nait atteint de la mucoviscidose et 2 millions de français sont porteurs sains du gène responsable et peuvent le transmettre sans le savoir à leurs enfants.

Ces dernières décennies, des avancées considérables ont été réalisées pour la vie des malades et de leur famille, grâce à l'investissement des soignants, des chercheurs et des associations de patients.

Les soins de la mucoviscidose sont multiples et quotidiens. Ils permettent de faciliter l'évacuation du mucus et la digestion. Leur suivi rigoureux est essentiel pour l'état de santé du patient, notamment pour prévenir les aggravations. En constante amélioration aussi bien du point de vue de l'efficacité que du confort d'utilisation, les soins restent assez contraignants. Habituellement, ils durent entre 1 et 2 heures (séance de kinésithérapie quotidienne, aérosols, nombreux médicaments). En période de surinfection, ils peuvent atteindre 5 à 6 heures (cures d'antibiotiques par voie veineuse à domicile ou hospitalisations). Enfin, en cas de greffe, un traitement pré et post-greffe spécifique est prescrit.

Les patients atteints de mucoviscidose doivent suivre des traitements médicamenteux quotidiens, à hauteur d'une vingtaine de gélules, et pour la plupart d'entre eux, une ou plusieurs séances d'aérosols. Les traitements suivis permettent d'agir sur les difficultés respiratoires, sur les troubles digestifs, sur les problèmes nutritionnels et en particulier les carences vitaminiques, sur les risques d'infection et les infections avérées

En cas d'infection même sans symptôme, des antibiotiques doivent parfois être prescrits. Ils sont administrés soit par la bouche (sirop, comprimés), soit par aérosol, soit par voie intraveineuse. La découverte de germes indésirables dans l'examen des sécrétions bronchiques expectorées (ECBC) justifie la prescription d'antibiotiques. L'antibiothérapie doit être précoce et donnée à doses élevées. Le rythme, la durée, le choix des antibiotiques seront adaptés en fonction des germes isolés et de leur sensibilité aux antibiotiques. L'antibiothérapie est un aspect fondamental de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Elle participe à l'amélioration de l'état nutritionnel et respiratoire et, à long terme, à l'augmentation de la survie. Le choix des antibiotiques se fonde sur l'analyse quantitative et qualitative de la flore d'expectoration, les phénotypes de résistance des germes retrouvés en culture et la gravité de l'infection. L'antibiothérapie au long cours doit être surveillée étroitement, compte tenu de problèmes d'induction de résistance, du risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité des aminosides et des allergies aux  $\beta$ -lactamines.

Il y a quelques années, j'ai rejoint les équipes d'Aptalis Pharmaceutiques pour lancer sur le marché européen une nouvelle alternative thérapeutique, un nouvel antibiotique s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique disponible pour les patients atteints de mucoviscidose. J'ai découvert un univers passionnant qui m'a donné envie de rédiger cette thèse sur la place de la colistine inhalée dans la prise en charge de la mucoviscidose.

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT COLOBREATHE****DENOMINATION DU MEDICAMENT, COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE ET FORME PHARMACEUTIQUE****DENOMINATION DU MEDICAMENT**

COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule.

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 1 662 500 UI, correspondant approximativement à 125 mg de colistiméthate de sodium.

**FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour inhalation en gélule

Gélule en gélatine transparente contenant une fine poudre blanche.

**INFORMATIONS CLINIQUES****INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

Colobreathe® est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

**POSOLOGIE**

Afin de garantir l'administration correcte du médicament, un médecin ou un autre professionnel de santé doit expliquer au patient comment utiliser l'inhalateur, la première dose étant administrée sous surveillance médicale.

L'efficacité de Colobreathe® a été démontrée par une étude clinique d'une durée de 24 semaines. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

- Adultes : Une gélule à inhaler deux fois par jour. L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.
- Population pédiatrique
  - *Enfants âgés de 6 ans et plus* : La posologie recommandée pour les adultes s'applique aux enfants âgés de 6 ans et plus.
  - *Enfants âgés de moins de 6 ans* : La sécurité et l'efficacité de Colobreathe® chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
- Insuffisants rénaux : Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.
- Insuffisants hépatiques : Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire.

**MODE D'ADMINISTRATION**

Par voie inhalée uniquement. Les gélules de Colobreathe® doivent être uniquement utilisées avec l'inhalateur de poudre Turbospin®.

Pour les patients recevant plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant :

- Bronchodilatateurs inhalés
- Kinésithérapie respiratoire
- Autres médicaments inhalés
- Colobreathe®

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active, au sulfate de colistine ou à la polymyxine B.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- **Bronchospasme et toux** : Un bronchospasme ou une toux peuvent survenir au cours de l'inhalation. Généralement, ces réactions disparaissent ou diminuent de manière significative à la poursuite du traitement et peuvent être améliorées par un traitement approprié avec des bêta-2-mimétiques administrés avant ou après l'inhalation de poudre de colistiméthate. Si le bronchospasme ou la toux demeurent problématiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.
- **Hémoptysie** : L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et se manifeste plus fréquemment chez les adultes. L'utilisation de Colobreathe® chez des patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.
- **Exacerbation respiratoire aiguë** : En cas de survenue d'exacerbations respiratoires aiguës, un traitement supplémentaire par un agent antibactérien, administré par voie intraveineuse ou orale, doit être envisagé.
- **Surinfection fongique buccale** : Après chaque inhalation de Colobreathe®, la bouche doit être rincée à l'eau. L'eau de rinçage ne doit pas être avalée. Le rinçage peut réduire le risque de développer une surinfection fongique buccale au cours du traitement et peut également réduire le goût désagréable associé au colistiméthate de sodium.
- **Néphrotoxicité/neurotoxicité** : Après inhalation de Colobreathe®, on observe une très faible absorption transpulmonaire de colistiméthate. La prudence est recommandée en cas d'administration de Colobreathe® chez des patients à risque de développer des atteintes néphrotoxiques ou neurotoxiques. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Colobreathe® et de colistiméthate de sodium administré par voie injectable ou par nébulisation. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de colistiméthate de sodium et de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, notamment les myorelaxants non dépolarisants.
- **Autres** : Colobreathe® doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de myasthénie en raison du risque de blocage neuromusculaire induit par le médicament. Le colistiméthate de sodium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de porphyrie. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées dans des études contrôlées pour une durée allant jusqu'à 24 semaines. Colobreathe® n'a été évalué que chez des patients présentant des valeurs de VEMS (% du théorique) entre 25 % et 75 % et sans signe d'exacerbation aiguë à l'inclusion de l'étude.

**Sodium** : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Colobreathe® de façon concomitante avec d'autres agents antibactériens inhalés. Aucune étude d'interaction *in vivo* n'a été réalisée. Le colistiméthate de sodium et la colistine ont été étudiés *in vitro* afin de déterminer les effets de l'expression des enzymes du cytochrome P450 (CYP) en traitant des cultures primaires d'hépatocytes humains frais. Le traitement par colistiméthate de sodium ou colistine n'a pas induit l'activité des enzymes testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5).

La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec d'autres formulations de colistiméthate dans la mesure où peu de données sont disponibles et qu'une toxicité cumulative est possible.

L'utilisation concomitante de colistiméthate de sodium inhalé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, tels que les aminosides, les médicaments induisant un blocage neuromusculaire, comme les curares, doit être envisagée avec prudence.

L'utilisation concomitante du colistiméthate de sodium avec des macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones telles que la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie.

## FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

- **Grossesse** : Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation du colistiméthate de sodium inhalé chez la femme enceinte. Les études conduites chez l'animal en administration par voie parentérale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Des études à dose unique par voie intraveineuse chez la femme enceinte montrent que le colistiméthate de sodium traverse la barrière placentaire et que par conséquent, il existe un risque de toxicité fœtale si le colistiméthate de sodium est administré au cours de la grossesse. Le colistiméthate de sodium ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.
- **Allaitement** : Le colistiméthate de sodium absorbé par voie systémique peut être sécrété dans le lait maternel. Une décision doit être prise sur le maintien ou l'interruption de l'allaitement ou sur le maintien ou l'interruption du traitement par le colistiméthate de sodium, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par le colistiméthate pour la femme.
- **Fertilité** : Le colistiméthate de sodium n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat ou la souris mâle ou femelle.

## EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

D'après le profil de sécurité d'emploi du colistiméthate de sodium, une neurotoxicité peut survenir et se manifester par des étourdissements, une confusion ou des troubles visuels. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser des machines si cela se produit.

## EFFETS INDÉSIRABLES – SÉCURITÉ D'EMPLOI

### RESUME DU PROFIL DE SECURITE D'EMPLOI

La sécurité d'emploi de Colobreathe® a été évaluée chez 237 sujets (225 patients atteints de mucoviscidose et 12 volontaires sains). Parmi eux, 187 patients âgés de 6 ans ou plus ont été exposés à une gélule de Colobreathe® deux fois par jour dans une étude comparative de phase III de 24 semaines. Il y avait 32 patients âgés de 6 à 12 ans, 41 patients âgés de 13 à 17 ans et 114 patients âgés de 18 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe® étaient : goût désagréable (62 %), toux (59,4

%), irritation de la gorge (43,9 %), dyspnée (16,6 %) et dysphonie (10,7 %). L'inhalation peut induire une toux ou un bronchospasme qui peuvent être contrôlés par un prétraitement par bêta-2-mimétiques inhalés.

Une irritation de la gorge ou de la bouche a été signalée avec du colistiméthate de sodium nébulisé et peut se produire avec Colobreathe®. Cela peut être lié à une infection à *Candida albicans* ou à une hypersensibilité. Une éruption cutanée peut également indiquer une hypersensibilité et si cela se produit, le traitement doit être interrompu.

## EFFETS INDESIRABLES : POPULATION PEDIATRIQUE

---

Dans l'étude clinique de 24 semaines au cours de laquelle Colobreathe a été administré deux fois par jour à des adultes et à des enfants âgés de 6 à 17 ans ; les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux de la population générale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : toux (55 %), goût désagréable (51 %), irritation de la gorge (34 %), dyspnée (10 %) et dysphonie (10 %).

## EFFETS INDESIRABLES : DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES

---

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

## SURDOSAGE

---

Il n'existe aucune expérience de surdosage avec Colobreathe®. Toutefois, un surdosage peut éventuellement conduire à une exposition systémique plus élevée.

Le surdosage est peu susceptible de se produire par voie inhalée mais a été observé après un usage systémique. Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage par voie intraveineuse incluent un déséquilibre, des paresthésies et des étourdissements. Il peut également conduire à un blocage neuromusculaire pouvant entraîner une faiblesse musculaire, une apnée et un possible arrêt respiratoire. Le surdosage peut également provoquer une insuffisance rénale aiguë caractérisée par une diminution du débit urinaire et des concentrations sériques élevées d'urée et de créatinine.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et la prise en charge s'effectue par traitement symptomatique. Des mesures pour augmenter le taux d'élimination du colistiméthate de sodium, par exemple une diurèse par mannitol, hémodialyse prolongée ou dialyse péritonéale peuvent être tentées mais leur efficacité n'est pas connue.

---

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

---

### PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres antibactériens. Code ATC : J01XB01

- **Mécanisme d'action** : Le colistiméthate de sodium (CMS) est une substance active antibactérienne de type polypeptide cyclique, dérivé de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* et appartenant à la famille des polymyxines. Les polymyxines agissent en endommageant la membrane cellulaire et entraînent des effets physiologiques fatals pour la bactérie. Les polymyxines sont sélectives vis-à-vis des bactéries à Gram négatif comportant une membrane extérieure hydrophobe.
- **Résistance** : Les bactéries résistantes sont caractérisées par la modification des groupes phosphates du lipopolysaccharide, qui se substituent en éthanolamine ou aminoarabinose. Les bactéries à Gram

négatifelles que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, présentent une substitution complète de leurs lipides phosphates en éthanolamine ou aminoarabinose.

- **Résistance croisée** : Une résistance croisée entre le colistiméthate de sodium et la polymyxine B peut exister. Le mécanisme d'action des polymyxines étant différent de celui d'autres agents antibactériens, il n'est pas attendu qu'une résistance à la colistine et aux polymyxines selon le seul mécanisme décrit ci-dessus résulte en une résistance à d'autres classes de médicaments. La valeur épidémiologique seuil pour le colistiméthate de sodium vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa*, distinguant la population de type sauvage des isolats comportant des caractéristiques de résistance acquise, est de 4 mg/l.
- **Efficacité clinique** : L'étude clinique de phase III était une étude randomisée, en ouvert, avec comparateur actif, comparant l'efficacité du colistiméthate de sodium à 1 662 500 UI en poudre sèche pour inhalation à celle d'une solution pour inhalation par nébuliseur de tobramycine à 300 mg/5 ml chez des patients atteints de mucoviscidose documentée, compliquée d'une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Les sujets étaient âgés de 6 ans et plus et avaient un pourcentage de VEMS prédit de 25 à 75 %. Il était également requis que tous les sujets aient terminé avec succès au moins deux cycles de traitement par solution nébulisée de tobramycine au cours de la période avant la randomisation. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit une gélule de 1 662 500 UI de colistiméthate de sodium deux fois par jour, soit 300 mg de tobramycine deux fois par jour. Il est à noter que le traitement n'a pas été interrompu lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des substances actives antibactériennes par voie parentérale.

L'efficacité a été mesurée par le changement du pourcentage de VEMS prédit comparativement à la baseline sur une période de traitement de 24 semaines. Les résultats de la population en intention de traiter (ITT) pour le critère d'évaluation primaire d'efficacité sont indiqués ci-dessous :

**Changement du VEMS (% prédit) à la semaine 24 (population ITT) par rapport à la baseline**

Groupe de patients	Colobreathe (Moyenne)	Tobramycine (Moyenne)	Différence ajustée	IC à 95 %
Tous les patients disposant d'une valeur LOCF	-0,90 (n = 183)	0,35 (n = 190)	-0,97	-2,74, 0,86
Patients ayant terminé le traitement	0,39 (n = 153)	0,78 (n = 171)	-0,29	-2,21, 1,71

Les données du critère de jugement principal, le changement estimé du pourcentage de VEMS prédit par rapport à la valeur initiale à l'inclusion, ne sont pas réparties selon une distribution normale. La différence ajustée entre les traitements et l'intervalle de confiance à 95 % ont été retransformés à partir des données issues d'une transformation logarithmique. La population ITT excluait les patients qui avaient été traités mais sans montrer de signe d'infection chronique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Colobreathe dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'infection pulmonaire/colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**

- **Absorption** : L'absorption systémique par voie pulmonaire du colistiméthate après inhalation de Colobreathe n'est pas significative. Après administration de 1 662 500 UI deux fois par jour pendant 7 jours chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques atteints de mucoviscidose, des valeurs moyennes de la Cmax du colistiméthate total allant jusqu'à 455 ng/ml (moyenne chez l'adulte) ont été observées. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) du colistiméthate total a été de 0,5 à 1 heure après administration de la dose. Bien que l'analyse PK de population ait montré que l'âge est une covariable statistiquement significative, l'ASC0-6 et l'ASC0-6 ajustée à la dose (ASC0-6/D) du CMS total et de la colistine libre totale ont été comparables chez les enfants et les

adolescents, tandis que des valeurs de l'ASCO-6 plus élevées ont été observées chez les adultes. Lorsque l'ASCO-6 a été ajustée selon la dose et le poids corporel, des valeurs légèrement supérieures de l'ASCO-6/D/P du CMS total et de la colistine libre totale ont été observées chez les enfants. Une variabilité PK élevée a été constatée dans les trois groupes. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez les patients les plus jeunes n'est pas jugé nécessaire. Des concentrations élevées de colistine libre totale (23,5 mg/l en moyenne) et de colistiméthate total (178 mg/l en moyenne) ont été observées dans les expectorations 1 heure après l'administration de la dose au Jour 8, suite à un traitement deux fois par jour pendant 7 jours, et ce, quel que soit le groupe d'âge. L'absorption du colistiméthate par le tractus gastro-intestinal est négligeable chez une personne normale.

- **Distribution** : La liaison aux protéines est faible. Les polymyxines persistent dans le foie, les reins, le cerveau, le cœur et les muscles. Une étude menée auprès de patients atteints de mucoviscidose indique un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,09 l/kg.
- **Biotransformation** : Le colistiméthate de sodium est converti en base in vivo. Une dose de 80 % par voie parentérale peut être retrouvée inchangée dans l'urine et il n'y a pas d'excrétion biliaire ; on peut donc présumer que le médicament restant est inactivé dans les tissus. Le mécanisme n'est pas connu.
- **Élimination** : Une étude de l'absorption systémique a montré une excrétion urinaire minimale, moins de 3 % de la dose de Colobreathe étant retrouvés dans les urines sous la forme de colistiméthate de sodium et de colistine. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas jugé nécessaire. Les demi-vies d'élimination terminale moyennes estimées du colistiméthate de sodium total et de la colistine libre totale étaient respectivement de 3,0 et 6,4 h.

---

## DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou de toxicité pour les fonctions de reproduction menées chez l'animal, utilisant des voies d'administration assurant une exposition systémique n'ont révélé aucun risque particulier. Il n'y a pas eu d'effets remarquables sur la fertilité ou la reproduction en général chez le rat ou la souris, mâle ou femelle. Dans des études sur le développement embryo-fœtal chez la souris, des résorptions et une ossification réduite ont été observées et chez le rat des poids fœtaux réduits, une ossification réduite ont été observés, et à la dose élevée de 10 mg de colistine base par jour une survie post-natale réduite. Une étude du développement embryo-fœtal menée chez le lapin n'a rapporté aucun effet à des doses intraveineuses allant jusqu'à 80 mg/kg de colistiméthate de sodium (32 mg de colistine de base/kg).

---

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### LISTE DES EXCIPIENTS

#### Composants des gélules en gélatine pégylée :

Gélatine  
Polyéthylène glycol  
Eau purifiée  
Laurilsulfate de sodium

---

### DUREE DE CONSERVATION

3 ans.

## PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

---

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité jusqu'au moment précédant immédiatement leur utilisation.

## NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

---

Colobreathe® est disponible en emballages de 8 ou 56 gélules. Les gélules sont conditionnées dans des plaquettes thermoformées en aluminium de 8 ou 14 gélules chacune. Les plaquettes thermoformées sont composées d'OPA/Aluminium/PVC, et dotées d'un opercule détachable en polyester/aluminium.

Chaque emballage de 56 gélules contient un inhalateur de poudre Turbospin® et 7 plaquettes thermoformées de 8 gélules, ou un inhalateur de poudre Turbospin® et 4 plaquettes thermoformées de 14 gélules (56 gélules) pour une utilisation pendant 4 semaines.

Chaque emballage de 8 gélules contient un inhalateur de poudre Turbospin® et 1 plaquette thermoformée de 8 gélules, pour 4 jours d'utilisation.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le Turbospin® est un inhalateur de poudre à flux généré par inspiration, en polypropylène et en inox.

## PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET MANIPULATION

---

Pas d'exigences particulières pour l'élimination des gélules. L'inhalateur Turbospin® doit être éliminé au terme du traitement.

Les gélules de Colobreathe® ne doivent être administrées qu'avec l'inhalateur Turbospin®.

## MODE D'EMPLOI

---

Un des avantages de l'utilisation de Colobreathe® est son utilisation, plus facile que la nébulisation.

## PREMIERE PRISE

---

Votre médecin ou infirmier(ière) doit vous montrer/montrer à votre enfant comment inhaler le médicament lorsque vous/votre enfant commencez le traitement pour la première fois.

## PREPARATION DE L'INHALATEUR TURBOSPIN®

---

1. Retirez le capuchon en tirant doucement.
2. Dévissez l'embout buccal, ce qui expose la chambre de l'inhalateur Turbospin®.
3. Sortez une seule gélule de la plaquette. Une fois la gélule sortie, elle doit être utilisée immédiatement.
4. Insérez avec précaution la gélule dans la chambre, avec l'extrémité la plus large en avant. Il n'est pas nécessaire de forcer.
5. Remplacez maintenant l'embout buccal en le revissant.
6. Pour percer la gélule :  
En tenant l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le haut, poussez doucement le piston jusqu'à la ligne visible, vous sentirez alors une résistance et cela fixera la gélule en place pour le perçage. Maintenez cette position avant de continuer l'étape de perçage.  
Maintenant, la gélule étant fixée en place, continuer à pousser le piston aussi loin que possible puis relâchez-le.  
La gélule est maintenant percée et le contenu peut être inhalé.

**Ne percez pas** la gélule plus d'une fois. Vous pourrez voir une petite quantité de poudre libérée de la chambre lorsque la gélule a été percée. C'est normal.

7. Expirez lentement. Placez l'embout buccal entre les lèvres et les dents, en serrant les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas couvrir les fentes d'aération avec vos doigts ou votre bouche pendant l'inhalation.
8. Inspirez ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre ou sentir la gélule tourner.
9. Retirez l'inhalateur Turbospin® de votre bouche et retenez votre inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous n'éprouverez pas de gêne, puis expirez lentement
10. Si vous n'entendez pas la gélule tourner, elle peut être coincée dans la chambre. Dans ce cas, vous pouvez la décoincer en tapotant doucement la chambre. N'essayez pas de la décoincer en appuyant plusieurs fois sur le piston. Si la gélule ne peut pas être décoincée et que la poudre ne peut pas être inhalée, éliminez la gélule percée et toute la poudre restante et utilisez une autre gélule.
11. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 7 et 8 pour garantir que vous avez vidé la gélule.
12. Vous pouvez vérifier que la gélule est vide en dévissant l'embout buccal et en contrôlant la gélule. Si elle n'est pas vide, répétez les étapes 7, 8 et 9 jusqu'à ce que tout le contenu ait été inhalé.
13. Lorsque tout le contenu a été inhalé, rincez-vous bien la bouche avec de l'eau puis crachez l'eau.
14. Lorsque la gélule est vide, dévissez l'embout buccal, puis retirez et éliminez la gélule vide.

## INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

---

Lorsque vous inhalez doucement, l'air est aspiré à travers le corps de l'inhalateur Turbospin® dans la chambre de la gélule. Les minuscules particules de médicament contenues dans la gélule sont captées dans l'air inhalé et transportées vers les poumons par les voies respiratoires.

Occasionnellement, de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule peuvent pénétrer dans la bouche ou les voies respiratoires.

- Dans ce cas, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue ou dans vos voies respiratoires.
- L'enveloppe de la gélule est en gélatine, qui est sans danger pour l'homme si elle est avalée ou inhalée.
- La probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape 6.

## NETTOYAGE DU DISPOSITIF TURBOSPIN®

---

Nettoyez l'inhalateur Turbospin® après chaque dose en suivant la procédure suivante :

1. Appuyez fort sur le piston plusieurs fois tout en gardant la chambre tournée vers le bas.
2. Nettoyez la chambre à l'aide d'un mouchoir en papier ou d'un coton-tige. N'utilisez pas d'eau.
3. Vissez fermement l'embout buccal, remettez le bouchon ; l'inhalateur est prêt à être utilisé pour votre prochaine dose.

## TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

---

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas

## NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

---

EU/1/11/747/001 56 gélules (4 plaquettes de 14 gélules)  
EU/1/11/747/002 8 gélules (1 plaquette de 8 gélules)  
EU/1/11/747/003 56 gélules (7 plaquettes de 8 gélules)

## AVIS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE

Suite à l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), la Commission de Transparence a évalué, le 24 juillet 2013, Colobreathe® en vue de son inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Présentons maintenant l'avis rendu au vu de son service médical rendu (SMR) qui prend en compte la gravité de la pathologie, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la stratégie thérapeutique, ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) susceptible d'être apportée par rapport aux traitements disponibles.

### PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE :

Compte tenu :

- Du faible niveau de preuve de la démonstration de la non-infériorité de son efficacité par rapport à la tobramycine (TOBI®),
- De l'absence de comparaison en termes d'efficacité avec la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur, et
- D'un profil de tolérance qui semble moins bon que celui de la tobramycine et de la colistine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur,

Colobreathe® ne doit être utilisé qu'en seconde intention dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, lorsque les alternatives thérapeutiques ne peuvent être envisagées.

### COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS :

Colobreathe® étant une nouvelle forme pharmaceutique de colistiméthate de sodium (ou colistine) administrée sous forme de poudre via un inhalateur portable, le comparateur le plus pertinent est la présentation de colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE® 1 MUI). Les autres antibiotiques administrés par voie inhalée sont aussi des comparateurs cliniquement pertinents. Cependant, il est à noter que TOBI PODHALER® et CAYSTON® ne sont disponibles que depuis peu de temps.<sup>1</sup>

Il n'existe aucune étude clinique de phase III ayant comparé Colobreathe® à la présentation de colistine actuellement commercialisée sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur (COLIMYCINE® 1 MUI) qui représente la principale alternative thérapeutique ; Colobreathe® étant une nouvelle forme pharmaceutique de colistiméthate de sodium administrée sous forme de poudre par un inhalateur portable.<sup>1</sup>

### ANALYSES STATISTIQUES

Plusieurs analyses statistiques (prévues au protocole) ont été réalisées sur le critère de jugement principal (analyse de covariance [ANCOVA], analyse ANCOVA après transformation logarithmique, et analyse non-paramétrique), sans priorisation de ces analyses.<sup>1</sup>

L'hypothèse de non-infériorité n'a été validée que dans l'analyse non-paramétrique, avec une borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> de la différence entre les deux groupes supérieurs à la borne de non infériorité (-3,0 %) aussi bien dans la population PP (-2,50 % ou -2,49 %, selon le test retenu) que dans la population ITT (-2,16 % ou -2,07 %, selon le test retenu).

Cependant, la multiplicité des analyses statistiques (analyse ANCOVA, suivie d'une analyse ANCOVA après transformation logarithmique, puis d'une analyse non-paramétrique) sans priorisation d'une analyse statistique par rapport à une autre, limite le niveau preuve de la démonstration de la non-infériorité.<sup>1</sup>

---

## TOLERANCE

En termes de tolérance, le colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule semble induire plus d'événements indésirables que la tobramycine sous forme de solution pour inhalation par nébuliseur. <sup>1</sup> En effet, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable considéré comme « sévère » a été plus élevé dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (25,7 % versus 6,7 %). <sup>1</sup>

Les arrêts de traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable ont été également plus fréquents dans le groupe colistiméthate de sodium que dans le groupe tobramycine (11,8 % versus 2,6 %). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la toux (15,7 % dans le groupe colistiméthate de sodium versus 10,3 % dans le groupe tobramycine), la dysgueusie (10,7 % versus 5,2 %), l'irritation de la gorge (7,6 % versus 5,3 %), la dyspnée (6,6 % versus 8,2 %) et les infections des voies respiratoires (6,4 % versus 7,1 %). <sup>1</sup>

---

## ÉVALUATIONS DES CRITERES SECONDAIRES

Concernant les critères de jugement secondaires (modification de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* à 24 semaines de traitement, modification de la qualité de vie à 24 semaines de traitement, délai avant recours à d'autres antibiotiques « antipyocyanique » et durée d'utilisation de ces antibiotiques), l'analyse des données ne permet pas de mettre en évidence une différence entre les deux groupes de l'étude.

Seule la facilité d'utilisation semble en faveur du colistiméthate de sodium sous forme de poudre pour inhalation en gélule. <sup>1</sup>

---

## CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE TRANSPARENCE

Le service médical rendu (SMR) par COLOBREATHE<sup>®</sup> est modéré. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et en dépit de sa facilité d'administration comparée aux solutions pour inhalation par nébuliseur, la Commission de Transparence considère que Colobreathe<sup>®</sup> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus.

Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital. <sup>1</sup>

Taux de remboursement proposé : 30 % <sup>1</sup>

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Taux de remboursement proposé : 65 %

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Renouvellement non restreint.

Prix : **948,28 €**.

Agréé Collectivités.

---

## POPULATION CIBLE

*P. aeruginosa* serait présent chez 42,9 % des patients ayant eu un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) en 2010. On estime donc à environ 2 300 le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*. Parmi les patients colonisés par *P. aeruginosa*, une colonisation chronique est observée chez environ 23,5 % de l'effectif total des patients atteints de mucoviscidose.

Si l'on ne considère que les patients âgés de 6 ans et plus, la proportion de patients présentant une infection chronique à *P. aeruginosa* est de 27,2 %. On estime donc à environ 1.400 patients le nombre de patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa*.

---

## CONDITIONNEMENT

Le conditionnement n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

## LE PLAN DE GESTION DES RISQUES COLOBREATHE

Le plan de gestion des risques (PGR) est un outil participant à la surveillance des médicaments, notamment pour ceux récemment mis sur le marché.

### OBLIGATION REGLEMENTAIRE DE SOUMISSION D'UN PGR

**Un « Plan de Gestion des Risques » (PGR) décrit le système de gestion des risques importants, avérés ou potentiels, liés à l'utilisation d'un médicament ainsi que les informations manquantes.**

Un PGR est une exigence réglementaire Européenne. Il peut être nécessaire de soumettre un PGR à tout moment du cycle de vie d'un produit (en phase de pré- ou post-autorisation de mise sur le marché). Un PGR est exigé par les autorités de santé dans les situations suivantes :

- Toute nouvelle demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ;
- Toute modification impliquant un changement significatif d'une AMM (par exemple : nouvelle forme posologique, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit dérivé des biotechnologies, nouvelle indication pédiatrique, autres changements significatifs dans l'indication) à moins qu'il n'ait été convenu avec les autorités compétentes que sa soumission ne soit pas requise ;
- Sur demande des autorités compétentes lorsqu'il existe un risque pouvant impacter la balance bénéfice-risque du médicament.

De plus, une mise à jour du PGR doit toujours être soumise en cas de changement significatif de la balance bénéfice-risque.

### LE PGR COLOBREATHE®

Le PGR de la spécialité Colobreathe® est un PGR Européen validé par l'Agence Européenne (EMA, European Medicines Agency) au moment de l'approbation de l'AMM Européenne le 13 Février 2012.

Ce PGR comprend 4 grandes parties :

- A. Une présentation du médicament
- B. Une description des données de sécurité du médicament qui est un résumé du profil de sécurité du médicament en pré-AMM et post-AMM, du point de vue non clinique et clinique, en précisant les limites des données existantes connues (par exemple, les populations non étudiées) et les problèmes de sécurité importants (risques importants identifiés, risques importants potentiels et information manquante). Les risques importants et information manquante retenus dans le PGR Colobreathe® sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous.
- C. Un plan de Pharmacovigilance établi pour permettre de mieux connaître et caractériser les risques importants et informations manquantes du médicament. Tous les risques importants sont suivis à travers les activités de pharmacovigilance de routine du laboratoire (par exemple surveillance des effets indésirables rapportés). Des activités de pharmacovigilance supplémentaires (par exemple, mise en place d'études de sécurité post-autorisation ou d'efficacité post-autorisation) ont été convenues avec l'Agence Européenne pour caractériser certains risques importants. Ces activités de pharmacovigilance sont résumées dans le tableau 2 ci-dessous.
- D. Un plan de minimisation des risques établi pour permettre de « minimiser » les risques importants.

Tous les risques importants peuvent être « minimisés » à travers les mesures de minimisation des risques dites de « routine » qui sont le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et la notice, destinés aux professionnels de santé et aux patients, respectivement. La mise en place de mesures de minimisation des risques supplémentaires (par exemple, mise en place d'outils éducationnels) a été convenue avec l'Agence Européenne pour éduquer et sensibiliser les professionnels de santé et les patients quant aux modalités d'administration spécifiques du médicament à l'aide de l'inhalateur Turbospin®. Ces mesures de minimisation des risques sont résumées dans le tableau 3 ci-dessous.

---

## PLAN DE MINIMISATION DES RISQUES

Compte tenu des risques relatifs à une possible mauvaise utilisation du dispositif d'inhalation, ainsi que des risques importants de toux/toux productive, irritation de la gorge, respiration sifflante/bronchospasme, dysgueusie et fragmentation de l'enveloppe de la gélule pouvant impacter l'observance du traitement, un « plan de minimisation des risques » a été mis en place en accord avec les autorités de santé. Celui-ci prévoit la mise à disposition d'une brochure et d'un DVD à destination des médecins et des patients.

Le plan de minimisation des risques prévoit la mise à disposition d'une brochure et d'un DVD à destination des médecins et des patients.

**Objectif :** Ces documents éducationnels expliquent par étapes chronologiques le mode d'administration du médicament Colobreathe® à l'aide du dispositif d'inhalation Turbospin® dans le but de permettre une bonne utilisation au long cours.

- La brochure destinée aux professionnels de santé et patients (format « poche ») ;
- Le DVD destiné aux professionnels de santé et aux patients (en langue Française).

---

## CONTENU DU DVD ET DE LA BROCHURE

Présentation du produit : fournit des informations sur le contenu de la boîte, c'est-à-dire 28 jours de traitement correspondant à 56 gélules et 1 dispositif. Explique que le dispositif doit être jeté après 28 jours de traitement. Explique le fonctionnement du dispositif Turbospin.

Informations sur la nécessité de se conformer au traitement afin d'en maximiser les bénéfices potentiels.

Instructions détaillées sur la manière d'utiliser le médicament : en commençant par le médicament de son emballage et en finissant par l'élimination de la gélule et du dispositif utilisés. L'inhalation de Colobreathe® doit se faire avec l'inhalateur Turbospin®. Des instructions sont détaillées étape par étape (voir RCP section 6.6) :

- *Préparation de l'inhalateur Turbospin®*
- *Perçage de la gélule et inhalation du médicament,*
- *Comment retirer la gélule vide de l'inhalateur Turbospin®*
- *Informations supplémentaires sur la présence possible de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule (en gélatine) sans danger pour l'homme s'ils sont avalés ou inhalés, le fait que la probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape de perçage.*

Des détails à propos du nettoyage du dispositif Turbospin®.

Discussion à propos des effets indésirables fréquents et en particulier la toux et les troubles du goût : Explications sur le fait que (voir RCP section 4.4) :

- *Il est important de noter qu'un bronchospasme ou une toux peuvent survenir au cours de l'inhalation. Généralement, ces réactions disparaissent ou diminuent de manière significative avec la poursuite du traitement et devrait se stabiliser vers la fin du premier mois, elles peuvent être améliorées ou prévenues par un traitement approprié avec des bêta-2-mimétiques administrés avant ou après l'inhalation de Colobreathe. Si le bronchospasme ou la toux demeurent problématiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.*

Information sur la déclaration des effets indésirables : rappel sur le fait que :

- *Si le patient ressent des effets secondaires, il doit en parler à son médecin, son pharmacien ou son infirmière. Ceci s'applique aussi à tout éventuel effet secondaire qui ne figurerait pas dans la notice. Les effets indésirables doivent être déclarés au laboratoire commercialisant le produit en appelant le + 33 1 30 46 19 00. Ils peuvent être également directement déclarés via le système national de déclaration de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau national des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).*

Nota : Des questionnaires sont développés pour évaluer l'efficacité des mesures additionnelles de minimisation des risques.

Objectif de ce questionnaire : évaluer la compréhension par les professionnels de santé et les patients au sujet des instructions mentionnées dans les outils éducationnels mis en place : brochure et DVD.

#### Au sujet du circuit de distribution des documents de minimisation des risques :

Les médecins hospitaliers des Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM)<sup>\*\*\*</sup> ont reçu, avant le lancement, une lettre de la part du laboratoire les informant des risques liés à l'utilisation de Colobreathe<sup>®</sup> avec l'inhalateur Turbospin<sup>®</sup> et leur demandant de prendre connaissance des documents de minimisation et de les remettre aux patients.

*\*\*\* Liste figurant à l'arrêté du 16 Janvier 2014 publié au JO du 1er Février 2014.*

L'objectif de cette lettre est de rappeler aux médecins hospitaliers que tous les patients doivent être formés à l'utilisation du dispositif d'inhalation de Colobreathe<sup>®</sup> et qu'il est important que la première administration du produit se fasse sous surveillance. Les documents de minimisations des risques seront remis aux médecins et professionnels de santé lors de la visite médicale. Cette remise de documents éducationnels sera soumise à un « suivi » précis du nombre de documents confiés ainsi que du médecin ou professionnel de santé destinataire (Responsabilité des Key Account Manager KAM). Par ailleurs, les professionnels de santé pourront faire la demande de documents supplémentaires auprès du laboratoire commercialisant le produit en appelant le numéro indiqué sur la brochure au 01 30 46 19 00.

---

## ROLES ET RESPONSABILITES DES DELEGUES MEDICAUX

Un des objectifs du PGR de Colobreathe<sup>®</sup> est de communiquer avec les prescripteurs/professionnels de santé (conjointement avec les autorités de santé) et les sensibiliser aux risques et aux bénéfices du produit et de s'assurer que les mesures du plan de minimisation des risques (outils éducationnels : Brochure et DVD professionnels de santé et patients) sont correctement comprises et transmises aux patients.

Les délégués médicaux jouent donc un rôle essentiel dans ce processus de communication et de distribution des outils éducationnels auprès des professionnels de santé qui eux-mêmes relayeront le message auprès de leurs patients.

Rôles et responsabilités des délégués médicaux :

1. Connaître les risques liés à l'utilisation de Colobreathe<sup>®</sup> avec l'inhalateur Turbospin<sup>®</sup>.
2. Communiquer avec les prescripteurs quant à l'importance de la prise en considération de l'information qui leur a été communiquée dans la lettre adressée aux médecins hospitaliers, afin de s'assurer qu'ils ont bien pris en compte leur responsabilité quant au suivi des patients par rapport au mode d'administration de Colobreathe<sup>®</sup> avec l'inhalateur Turbospin<sup>®</sup>.
3. Transmettre toutes les questions posées par les prescripteurs et professionnels de santé (y compris les questions relatives au PGR) au service d'information médicale d'Aptalis : [medinfo@aptalispharma.com](mailto:medinfo@aptalispharma.com).
4. Dans tous les cas (même si le prescripteur vous dit qu'il va le faire...), déclarer TOUS les événements indésirables au département de pharmacovigilance ainsi que les cas de matériovigilance par email à [drugsafety@aptalispharma.com](mailto:drugsafety@aptalispharma.com).
5. S'assurer de lister et suivre la remise des outils éducationnels aux médecins (Responsabilité des Key Account Manager KAM).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sharma, Girish D. Cystic Fibrosis : Prognosis. *Medscape*. [Online] Février 02, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview#aw2aab6b2b5aa..>
2. Registre français de la mucoviscidose. Bilan des données 2021. *Vaincre la mucoviscidose*. [Online] 2022. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_bilan\\_2021\\_0.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021_0.pdf).
3. *Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries*. Mehta G, Macek Jr M, Mehta A. 2010, *J Cyst Fibros*, pp. 9: S5–S21.
4. Lowenfels A, Simmonds NJ. Cystic Fibrosis: No Longer a Disease of Childhood and Adolescence. *Medscape Today News*. [Online] Fevrier 02, 2012. <http://www.medscape.com/viewarticle/716815>.
5. *Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – provision of care*. Elborn JS, Hodson M, Bertram C. 2009, *J Cyst Fibros*, pp. 8: 348–355.
6. *The prevalence of cystic fibrosis in the European Union*. Farrell, PM. 2008, *J Cyst Fibros*, pp. 7: 450–453.
7. The Cystic Fibrosis Association of Ireland. A guide for parents of newly diagnosed children with cystic fibrosis. [Online] Mars 01, 2012. [http://www.cfireland.ie/publications/booklets/a\\_guide\\_for\\_parents.pdf](http://www.cfireland.ie/publications/booklets/a_guide_for_parents.pdf).
8. Patient.co.uk. . Cystic Fibrosis. [Online] Mars 01, 2012. <http://www.patient.co.uk/health/Cystic-Fibrosis.htm>.
9. Cystic Fibrosis Trust. [Online] Février 02, 2012. <http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/whatiscf>.
10. HAS. *Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement*. 2009.
11. Cystic Fobrosis Foundation. Cystic Fibrosis - genetics basics. *www.cff.org*. [Online] <https://www.cff.org/intro-cf/cf-genetics-basics>.
12. Sharma, Girish D. Cystic Fibrosis : Etiology. *Medscape Reference*. [Online] [Cited: Février 02, 2012.] <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview#aw2aab6b2b3aa>.
13. Cystic Fibrosis Foundation. Types of CFTR mutations. *www.cff.org*. [Online] <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>.
14. Maitra R, Hamilton JW. Altered biogenesis of deltaF508-CFTR following treatment with doxorubicin. *Cell Physiol Biochem*. 2007, Vols. 20:465–472.
15. Leonard A, Leal T et Lebecque P. Mucoviscidose : l’espace bleu entre les nuages ? . *Archives de Pédiatrie*. 2013, Vols. 20:63-73.
16. Zaibak F, Williamson R. Genetics and Genomics: Basic Research to Clinical Care for Cystic Fibrosis: How Many Mutations? *Medscape*. [Online] <http://www.medscape.com/viewarticle/576200>.
17. Cuevas, AC. Cystic fibrosis: pathophysiology and diagnosis. *Clin Pharm*. 2011, Vols. 3: 239–244.
18. Savant, A., Lyman, B., Bojanowski, C. and Upadia, J. Cystic Fibrosis. *NIH - National Library of Medecine*. [Online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>.
19. Férec, C. Cystic fibrosis: From gene discovery to precision medicine. *Med Sci*. 2021, Vols. 37 : 618-624.
20. Imundo L, Barasch J, Prince A et al. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *P Natl Acad Sci USA* . 1995, Vols. 92: 3019–3023.

21. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, et al. Cystic Fibrosis Airway Epithelia Fail to Kill Bacteria Because of Abnormal Airway Surface Fluid. *Cell* . 1996, Vols. 85 (2): 229–236.
22. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, et al. Increased airway epithelial Na<sup>+</sup> absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med* . 2004, Vols. 10: 487–493.
23. Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, et al. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell*. 1997, Vols. 88: 553–560.
24. Vaincre la mucoviscidose. Infection et inflammation. *Vaincre la mucoviscidose*. [Online] <https://www.vaincrelamuco.org/guerir-demain/thematiques-de-recherche/infection-et-inflammation>.
25. Société Française de Pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. HAS. [Online] Novembre 2002. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc\\_pneumo\\_infectio\\_long.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf).
26. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry - Annual Data Report 2021. [Online] 2021. <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
27. Hubert, D. Mucoviscidose de l'adulte. *EMC (Elsevier Masson, Paris), pneumologie*. 2008, Vols. 6-031-A-20.
28. Denis, Ploy, Martin, Bingen et Quentin. *Bactériologie médicale*. s.l. : Elsevier Masson. p 394-395.
29. Cours de bactériologie médicale. [Online] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/haemo.html>.
30. La mucoviscidose. *Orphanet*. [Online] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf>.
31. al., Windmüller et. Transcriptional adaptations during long-term persistence of *Staphylococcus aureus* in the airways of cystic fibrosis patient. *IJMM*. 2015, Vols. 305 : 38-46.
32. Ren C, Morgan W, Konstan M, Schechter M, Wagener J, Fisher K, Regelmann W. Presence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatric Pulmonology*. 2007, Vols. 42. 513-518.
33. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose. *Archives de pédiatrie*. 2003, Vols. 10. Suppl2. S342-S346.
34. Munck A, Bingen E. Surinfections bronchiques dans la mucoviscidose. *La revue du praticien*. 2003, Vols. 53. N°2. 145-149.
35. Pedersen SS, Hoiby N, Espersen F, Koch C. Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax*. 1992, Vols. 47. 6-13.
36. Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Afsa Fezaa D, Sorina M, Sermet-Gaudelusa I. Infection bactérienne et mucoviscidose. *Revue francophone des laboratoires*. 2007, Vols. 397. 49 57 .
37. J., Lipuma. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010, Vols. 23. N°2. 299-323.
38. J., Brooke. S. *Stenotrophomonas maltophilia* : an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *CMR.ASM*. 2012, Vols. 25(1):2-41.
39. F., Huet. Prise en charge des germes inhabituels dans la mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2003, Vols. 20(2);26-28 .
40. V., Amin R and Water. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane Collaboration*. 2014.

41. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia* : an emerging opportunist human pathogen. *Lancet infectious diseases*. 2009, Vols. 9 312-323.
42. all, Jakobsen T. H et. Complete genome sequence of the Cystic Fibrosis pathogen *Achromobacter xylooxidans* NH44784-1996 complies with important pathogenic phenotypes. *PLOS ONE*. 2013.
43. Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *P Natl Acad Sci USA*. 1997, Vols. 94: 12088–12093.
44. George AM, Jones PM, Middleton PG. Cystic fibrosis infections: treatment strategies and prospects. *FEMS Microbiol Lett* . 2009, Vols. 300: 153–164.
45. Sharma, GD. Cystic Fibrosis: Pathophysiology. *Medscape Reference*. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview#a0104>.
46. Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulm* . 2002, Vols. 33 332-338.
47. Andersen, DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938, Vols. 56: 344–399.
48. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. [Online] <http://www.cff.org/LivingWithCF/StayingHealthy/Diet/Diabetes>.
49. Cheng, K., Ashby, D., Smyth, RL. Ursodeoxycholic acid for liver disease related to cystic fibrosis. *Cochrane Summaries*. . [Online] <http://summaries.cochrane.org/CD000222/ursodeoxycholic-acid-for-liver-disease-related-to-cystic-fibrosis>.
50. Sharma, Girish D. Cystic Fibrosis Clinical Presentation: History. *Medscape Reference*. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-clinical>.
51. Shalkow, J. Pediatric Rectal Prolapse: Pathophysiology. *Medscape Reference*. [Online] <http://emedicine.medscape.com/article/931455-overview#a0104>.
52. Rutherford, AJ. Male infertility and cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* . 2007, Vols. 100: 29–34.
53. Goldstein, M. Microsurgical Management of Male Infertility: Epididymal Sperm Aspiration. *Medscape News*. [Online] [http://www.medscape.com/viewarticle/540088\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/540088_4).
54. Lambert, JP. Osteoporosis: A New Challenge in Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2000, Vol. *Pharmacotherapy*.
55. HAS. *Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare*. 2006.
56. Vaincre la mucoviscidose. [Online] [http://www.vaincrelamuco.org/ewb\\_pages/e/etre-muco.php](http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/etre-muco.php).
57. Nendaz, M.R. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique . *Revue des maladies respiratoires*. 2004, Vol. 21.
58. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale . *La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique* .
59. Rosenstein, J. *Diagnosis Methods: Diagnosis in Cystic Fibrosis*. Arnold, 2000.
60. Matran, R. Actualités sur les explorations diagnostiques de la mucoviscidose. *Revue des maladies respiratoires*. 2003.

61. Southern, KW., Munck, A., Pollitt, R., et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* . 2007, Vols. 6 (1):57–65.
62. Chaparro, C., Maurer, J., Gutierrez, C., et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care*. 2001, Vols. 163 (1): 43–48.
63. Pangon, B. *Examens cyto-bactériologiques des sécrétions broncho-pulmonaires - Recommandations pour l'analyse bactériologique des prélèvements d'expectoration chez les patients atteints de mucoviscidose*.
64. Hidri, N., Ploy, MC. et Jehl, F. Rôle du laboratoire dans l'instauration et la surveillance d'un traitement antibiotique. In *Bactériologie médicale techniques usuelles*. Elsevier Masson , 2011, Vols. 585-612.
65. Burgel, P.R. Traitement de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants dans la mucoviscidose : comment progresser ? . [Online] <http://www.em-consulte.com/rmr/article/253849#AFF1>.
66. Döring, G., Flume, P., Heijerman, H. et Elborn, JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis : current and future stratégies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012, Vols. 11:461-79.
67. Zhanhai, Li. *Longitudinal Development of Mucoïd Pseudomonas aeruginosa Infection and Lung Disease Progression in Children With Cystic Fibrosis*. 2005.
68. *Antibiotic treatment of initial colonization with Pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis*. Frederiksen, B., Koch, C., Høiby, N. s.l. : *Pediatr Pulm* , 1997, Vols. 23 (5): 330–335.
69. INSERM. Résistance aux antibiotiques . [Online] <http://www.inserm.fr/thematiques/microbiologie-et-maladies-infectieuses/dossiers-d-information/resistance-aux-antibiotiques> .
70. Høiby, N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011, Vol. 9: 32.
71. Heijerman, H., Westerman, E., Conway, S., et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* . 2009, Vols. 8 (5): 295–315.
72. Conway, SP., Littlewood, JM., Brownlee, KG., et al. Cystic fibrosis in children and adults. *The Leeds method of management*. s.l. : Revised edition, 2003. Vol. 6.
73. Rosenstein, BJ., Eigen, H. Risks of alternate day prednisolone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* . 1991. Vols. 87: 245–246.
74. Vidal. Dornase Alpha.
75. *ACT Bronchitol*.
76. Vaincre la mucoviscidose. [Online] 2011. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide\\_kinesitherapie\\_2011.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/guide_kinesitherapie_2011.pdf).
77. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. s.l. : Second Edition, 2011. ISBN 0-9548511-5-3.
78. Madden, BP. Lung transplantation for Cystic Fibrosis. London : Arnold , 2000. Vols. 18 : 361-374.
79. Vaincre la mucoviscidose. *Nutrition et mucoviscidose*. [Online] [https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/nutrition?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTAbLa6J9XqOhtlpTYEtfj2BYSPiL4BF-cqVcLbUNF2vL\\_3ulgANSwsaAiVgEALw\\_wcB](https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-digestifs/nutrition?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTAbLa6J9XqOhtlpTYEtfj2BYSPiL4BF-cqVcLbUNF2vL_3ulgANSwsaAiVgEALw_wcB).

80. —. Diabète et mucoviscidose. [Online] [https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTaBlMYKVX3aTsb9FH-mgnnDpr-mqPsYHuBT6Fxfj3uw8P2LaXOyby9S9IaAgw1EALw\\_wcB](https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTaBlMYKVX3aTsb9FH-mgnnDpr-mqPsYHuBT6Fxfj3uw8P2LaXOyby9S9IaAgw1EALw_wcB).
81. ANAES. Principes de dépistage de diabète de type 2. [Online] 2003. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_464100/fr/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2#:~:text=Le%20d%C3%A9pistage%20doit%20%C3%AAtre%20r%C3%A9alis%C3%A9,destin%C3%A9%20%C3%A0%20confirmer%20le%20diagnostic..](https://www.has-sante.fr/jcms/c_464100/fr/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2#:~:text=Le%20d%C3%A9pistage%20doit%20%C3%AAtre%20r%C3%A9alis%C3%A9,destin%C3%A9%20%C3%A0%20confirmer%20le%20diagnostic..)
82. Murriss-Espin, M., Didier, A. La mucoviscidose, de l'enfant à l'adulte : infection chronique et éducation. *Editorial du congrès éponyme des 17 et 18 mars 2005 à Toulouse*. [Online] <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/157113/index.pdf>.
83. David, M. [Online] <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0761842507910128>.
84. Vaincre la mucoviscidose. Recommandations pour la prévention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la Mucoviscidose . [Online] 2004. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/brochure\\_hygiene\\_famille\\_avril2004.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/brochure_hygiene_famille_avril2004.pdf).
85. Sawicki, GS., Sellers, DE., Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis : challenge to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009, Vols. 8/91-96.
86. Emerson, J., Rosenfeld, M., McNamara, S., et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulm*. 2002, Vols. 34: 91–100.
87. Pitt, LM., Sparrow, M., Warner, M., et al. Survey of resistance of Pseudomonas aeruginosa from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax*. 2003, Vols. 58: 794–796.
88. Koch-Weser, J., Sidel, VW., Federman, EB., et al. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970, Vols. 72 (6): 857–868.
89. Price, DJE., Graham, DI. Effect of large doses of colistin methosulphate on renal function. *Brit Med J*. 1970, Vols. 4: 525–527.
90. Li, J., Nation, RL., Milne, RW., et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Ag*. 2005, Vols. 25: 11–25. .
91. Schuster, A., Haliburn, C., Döring, G., et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®DPI) in cystic fibrosis patients: the Freedom study - *Thorax*. 2012.
92. Falagas, EF., Kasiakou, SK. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant GramNegative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* . 2005, Vols. 40: 1333–1341.
93. Amini, S., Hottes, AK., Smith, LE., et al. Fitness Landscape of Antibiotic Tolerance in Pseudomonas aeruginosa Biofilms. *PLoS Pathog* . 2011, Vol. 7.
94. Moskowitz, SM., Ernst, RK. The role of Pseudomonas lipopolysaccharide in cystic fibrosis airway infection. *Sub-cell Biochem*. 2010, Vols. 53, Part 2: 241–253.
95. Lambert, PA. Comparative resistance rates to antibiotics within cystic fibrosis. *Abstract presented at Conference on Basic and Clinical Research of Chronic Pseudomonas aeruginosa Lung Infection in Cystic Fibrosis and Diffuse Panbronchiolitis*.
96. Gunn, JS., Lim, KB., Krueger, J., et al. PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance. *Mol Microbiol*. 1998, Vols. 27: 1171–1182.

97. Nichols, WW., Dorrington, SM., Slack, MP., et al. Inhibition of tobramycin diffusion by binding to alginate. *Antimicrob Agents Ch.* 1988, Vols. 32 (4): 518–523.
98. Forest Laboratories UK Ltd. . Colomycin Product Review. 2003.
99. David, HL., Rastogi, N. Antibacterial action of colistin (polymyxin E) against *Mycobacterium aurum*. *Antimicrob Agents Ch.* 1985, Vols. 27 (5): 701–707.
100. Lorian, V. The mode of action of antibiotics on gram-negative bacilli. *Arch Intern Med.* 1971, Vols. 128: 623–632.
101. Li, J., Milne, RW., Nation, RL., et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. . *J Antimicrob Ch.* 2004, Vols. 53: 837–840.
102. Li, J., Milne, RW., Nation, RL., et al. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulphate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Ch.* 2003, Vols. 47: 1766–1770.
103. Ratjen, F., Rietschel, E., Kasel, D., et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Ch.* 2006, Vols. 57: 306–311.
104. Yagmur, et al. Intrathecal colistin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventriculitis: report of a case with successful outcome . *Critical Care.* 2006, Vol. 10.
105. Etherington, C., Bosomworth, M., Clifton, I., et al. Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase in adult patients with cystic fibrosis: Before, during and after treatment with intravenous antibiotics. *J Cyst Fibrosis.* 2007, Vols. 6 (1): 67–73.
106. Lim, LM., Ly, N., Anderson, D., et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. . *Pharmacotherapy.* 2010, Vols. 30 (12): 1279–1291.
107. Molina, J., Cordero, E., Pachon, J. New Information about the polymyxin/colistin class of antibiotics. . *Exp Opin Pharmacother.* 2009, Vols. 10: 2811–2828.
108. Colomycin injection SmPC. UK SmPC .
109. Conway, SP. Evidence for using nebulised antibiotics in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1999, Vols. 80: 307–309.
110. Hodson, ME., Gallagher, CG., Govan, JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002, Vols. 20: 658–664.
111. Telko, MJ., Hickey, AJ. Dry Powder Inhaler Formulation. *Resp Care.* 2005, Vols. 50: 1209–1227.
112. Covar, RA., Gelfand, EW. Pressurized Metered-dose Inhalers versus Dry-powder Inhalers—Advantages and Disadvantages. [Online] <http://www.touchbriefings.com/pdf/3221/gelfand.pdf>. .
113. Labris, NR., Dolovich, MB. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2003, Vols. 56: 588–599.
114. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust’s antibiotic working group. 2009.
115. Elpern, E., Patel, G., Balk, RA. Antibiotic therapy for pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. . *Medsurg Nurs.* 2007, Vols. 16 (5): 293–298.
116. Davies, JC., Hall, P., Francis, J., et al. Dry powder formulation of colistimethate sodium is safe and well tolerated in adults and children with CF. *Pediatr Pulm.* 2004, Vol. 283: S27.

117. Schuster, A., Haliburn, C., Döring, G., et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe® DPI) in cystic fibrosis patients: the Freedom study. .
118. ACT Colobreathe.
119. Marieb, N., Hoehn, K. Anatomie et physiologie humaines. s.l. : Pearson. Edition 9. Vols. 943-988.
120. Gibson, et al. Evaluation globale de la fonction respiratoire. *Rev Mal Respir.* 2004, Vols. 21:4S9-4S19.
121. al., Sermet-Gaudelus et. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. II. Stratégie antibiotique. *Archive de pédiatrie.* [Online] 2000. <http://www.em-consulte.com/article/6748/article/l-antibiotherapie-dans-la-mucoviscidose-ii-strateg> .
122. Vaincre la mucoviscidose. Antibiotiques et mucoviscidose. [Online] [https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/antibiotiques?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTablhJ1-3e3jTHk6wHiMcsXBHHGKQeNV8rRoJzZ04YPPY-90OU\\_dVLYcaApU8EALw\\_wcB](https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/antibiotiques?gad=1&gclid=Cj0KCQjwrfymBhCTARIsADXTablhJ1-3e3jTHk6wHiMcsXBHHGKQeNV8rRoJzZ04YPPY-90OU_dVLYcaApU8EALw_wcB).
123. Geller, DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Resp Care.* 2009, Vols. 54 (5): 658–670.
124. Denis, F. et al. Techniques usuelles. *Bactériologie médicale.* . s.l. : Elsevier Masson.
125. Bergogne-Berezin, E., Dellamonica, P. Antibiothérapie en pratique clinique. s.l. : Masson, 1999.
126. Lambert, PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Roy Soc Med.* 2002, Vols. 95 suppl 41: 22–26.
127. RCP Cayston.
128. Littlewood, JM., Koch, C., Lambert, PA., et al. A ten year review of Colomycin. *Resp Med.* 2000, Vols. 94: 632–640.
129. Peckham, D., Littlewood, J., Conway, S., et al. The use of Colistin in Cystic Fibrosis. [Online] <http://www.cfmedicine.com/cfdocs/cftext/colistin.htm>.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom :** LETESSE

**Prénom :** Frédéric

**Titre de la thèse :** Place de la colistine inhalée (COLOBREATHE®) dans la prise en charge de la mucoviscidose

**Mots-clés :** Mucoviscidose, antibiotique, colistine, Colobreathe®, inhalation

---

**Résumé :**

La mucoviscidose est une maladie rare et génétique qui touche principalement les voies respiratoires et le système digestif. Tous les 3 jours, un enfant naît atteint de mucoviscidose et 2 millions de Français sont porteurs sains du gène responsable et peuvent le transmettre sans le savoir à leurs enfants. C'est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires. C'est l'altération de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), chargée d'assurer la fluidité de ce mucus, qui est à l'origine de la maladie.

Dans ce cas, le mucus est anormalement épais, collant et cela provoque une augmentation de sa viscosité. Ce manque de fluidité va entraîner l'obstruction des canaux au niveau des organes concernés et une accumulation dans les voies respiratoires et digestives. Ainsi les bronches peuvent s'encombrer et s'infecter provoquant toux et expectorations. Les voies et canaux digestifs (intestin, pancréas, foie) peuvent également être obstrués, provoquant des troubles digestifs et hépatiques.

En cas d'infection même sans symptôme, des antibiotiques doivent parfois être prescrits. La découverte de germes indésirables dans l'examen des sécrétions bronchiques expectorées (ECBC) justifie la prescription d'antibiotiques. L'antibiothérapie doit être précoce et donnée à doses élevées. Le rythme, la durée, le choix des antibiotiques seront adaptés en fonction des germes isolés et de leur sensibilité aux antibiotiques.

La résistance bactérienne aux antibiotiques constitue un problème majeur dans le traitement des infections ainsi qu'un problème de santé publique majeur. Il est donc essentiel pour le praticien de recourir aux antibiotiques de manière appropriée pour réduire la probabilité de sélectionner une souche bactérienne résistante.

L'antibiothérapie par aérosols prend souvent le relais des cures IV. L'intérêt de ce mode de traitement est d'apporter l'antibiotique directement au site de l'infection avec un effet toxique minimum et une réduction des contraintes. C'est dans ce contexte que le traitement par Colobreathe a été lancé pour répondre aux besoins des patients atteints de mucoviscidose.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

CARNOY, Christophe, Professeur des universités, CNU, SECTION 87 – Sciences biologiques, fondamentales et cliniques, U1019 – UMR 9017 – Centre d'infection et d'immunité de Lille - CIIL

**Assesseurs :**

BLON, Julien, Docteur en Médecine et Docteur en Pharmacie, Médecin à Saintes

RONCO, François, Docteur en Médecine et Docteur en Pharmacie, Médecin à La Réunion

**Membre extérieur :**

WALLET, Frédéric, Praticien Hospitalier, Bactériologie, CHU Lille