



Fondation canadienne
de la fibrose kystique

**Protocole d'accord canadien
sur l'utilisation des antibiotiques
en aérosol dans la fibrose kystique**

**par
la Fondation canadienne de la fibrose kystique
Janvier 2006**

Membres du comité du protocole d'accord :

John Gjevre, University of Saskatchewan, président
Allan Coates, University of Toronto
Alphonse Jeanneret, Université de Montréal
Tom Kovesi, Université d'Ottawa
Larry Lands, Université McGill
Lisa Saiman, Columbia University
Melinda Solomon, University of Toronto
Elizabeth Tullis, University of Toronto
Pearce Wilcox, University of British Columbia

Définitions

TSI *Tobramycin solution for inhalation*
(solution de tobramycine pour inhalation)
TOBI[®] est le seul agent actuellement sur le marché

NIT *Nebulized intravenous tobramycin*
(tobramycine intraveineuse nébulisée)

PA *Pseudomonas aeruginosa*

CMI Concentration minimale inhibitrice

Table des matières

1. Introduction
2. Raisons d'être et efficacité clinique des antibiotiques en aérosol dans les infections chroniques avérées des voies respiratoires
 - A. Suppression durable de PA chez les patients FK
 - B. Éradication précoce de PA
 - C. Traitement des exacerbations aiguës
 - D. Résumé
3. Résistance bactérienne aux antibiotiques en aérosol
 - A. Mécanismes de résistance
 - B. Établissement de la CMI des antibiotiques
 - C. Manque de pertinence des points de rupture parentéraux pour les antibiotiques en aérosol
 - D. Absence d'incidence de l'augmentation de la CMI des agents en aérosol sur l'efficacité clinique
 - E. Résumé
4. Dispositifs d'administration des médicaments en aérosol
 - A. Antibiotiques en aérosol – Rendement des dispositifs
 - B. « Mécanisme d'action » des antibiotiques nébulisés
 - C. Nébuliseurs
 - D. Limites de la pulvérisation en aérosol
 - E. Perspectives d'avenir
5. Effets indésirables des antibiotiques en aérosol
 - A. Aminoglycosides
 1. Pharmacocinétique des aminoglycosides
 2. Néphrotoxicité et ototoxicité
 3. Risque de bronchoconstriction entraîné par l'utilisation d'antibiotiques en aérosol
 4. Risques potentiels des antibiotiques en aérosol pour les autres patients, les membres de la famille et les travailleurs de la santé
 - B. Colistine
 - C. Bêta-lactamines
6. Lutte contre l'infection – Entretien du matériel d'inhalothérapie
7. Traitement des agents pathogènes émergents

Recommandations

Annexe I – Méthode de classement fondée sur des données probantes

Annexe II – Choix des antibiotiques en aérosol actuellement sur le marché

Annexe III – Compresseurs

Annexe IV – Bibliographie

Section 1. Introduction

En 1999, la Fondation canadienne de la fibrose kystique (FCFK) a ébauché un premier protocole d'accord canadien sur les antibiotiques en aérosol. À l'époque, on utilisait principalement des préparations intraveineuses de tobramycine et de colymicine pour la pulvérisation en aérosol, et la tobramycine à forte dose sans agent de conservation (TOBI®) venait juste d'arriver sur le marché canadien. Depuis, de nouvelles préparations ont été élaborées expressément pour l'administration par inhalation, notamment les formulations de tobramycine et de colymicine en poudre sèche. Il existe également de nouveaux antibiotiques en aérosol, comme l'aztréoname, et de nouveaux dispositifs conçus pour l'administration de formulations médicamenteuses spécifiques. Par ailleurs, d'autres tendances sont apparues et sont devenues monnaie courante : 1) la constatation du fardeau de soins et son incidence défavorable sur la fidélité aux traitements, et la reconnaissance du fait que les traitements doivent être à la fois efficaces et faciles à administrer pour être utilisés de façon prolongée; 2) l'estimation de l'incidence éventuelle d'une intervention précoce sur l'éradication de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et la variété des thérapeutiques proposées pour en assurer l'élimination.

Au vu des constats qu'on vient d'énumérer, le Sous-comité des cliniques de la FCFK a mis sur pied un groupe de travail composé des membres du Comité consultatif médical et scientifique (CCM/S) et du Sous-comité des cliniques de la FCFK, et de la communauté clinique FK, à qui on a confié la tâche d'examiner et de mettre à jour le protocole de 1999. À partir du protocole initial, le groupe avait pour mandat : 1) d'examiner les données disponibles relativement aux antibiotiques en aérosol dans les cas de FK; et 2) de mettre à jour le guide pour les cliniques de FK au Canada.

Le présent protocole, comme le premier, s'applique seulement aux traitements destinés à maîtriser les infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa*. Les posologies énumérées pour chaque médicament ont fait l'objet d'essais cliniques et sont utilisées par plusieurs cliniques. Dans le présent document, TSI signifie *tobramycin solution for inhalation* (TOBI®) et NIT veut dire *nebulized intravenous tobramycin*. Une méthode de cotation standard (Annexe I) a été utilisée pour pondérer chaque recommandation. On trouvera à l'Annexe II un guide pour les antibiotiques en aérosol avec les posologies recommandées. L'Annexe III parle des compresseurs, et la bibliographie (Annexe IV) comprend la liste des documents que nous avons consultés pour réaliser le présent protocole. Loin d'être exhaustive, la bibliographie vient plutôt appuyer les remarques que nous avons faites dans le protocole.

Section 2. Raisons d'être et efficacité clinique des antibiotiques en aérosol dans les infections chroniques avérées des voies respiratoires

Les dommages pulmonaires progressifs causés par l'infection endobronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) constituent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les personnes atteintes de fibrose kystique (FK). L'agent pathogène *Pseudomonas aeruginosa* produit de nombreuses toxines et aggrégines qui endommagent les voies respiratoires et stimulent la réponse inflammatoire de l'hôte (1). L'inflammation des voies respiratoires causée par les neutrophiles et entraînée au moins en partie par la production d'interleukine 8, conduit à une destruction éventuelle des voies respiratoires et à l'apparition d'une bronchectasie (2). La transformation du pathogène non mucoïde en pathogène mucoïde dans les voies respiratoires se révèle particulièrement délétère (3). On a utilisé les antibiotiques en aérosol, en particulier la tobramycine, et, à un moindre degré, la colymicine, pour administrer de fortes concentrations d'antibiotiques anti-pseudomonaux puissants dans les tissus des voies respiratoires, tout en réduisant l'exposition médicamenteuse générale (4). Ce type d'administration a été utilisé pour trois différentes méthodes de traitement : A) la suppression de PA en vue de ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients FK; B) l'éradication précoce de PA chez les patients qui présentent une infection précoce ou une infection persistante précoce avérées; et C) le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës. Nous allons revoir brièvement chacune des méthodes en question.

A. Suppression durable de PA chez les patients FK

On a employé la tobramycine nébulisée pour supprimer l'activité de PA et éventuellement réduire l'inflammation des voies respiratoires et leur destruction par les bactéries et les neutrophiles. On espérait ainsi ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients FK. Dans une brève étude effectuée sans insu, MacLusky et ses collègues ont montré que l'administration de la NIT à raison de 80 mg TID par nébuliseur à jet réduisait significativement le taux de déclin du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) pendant une période de 30 mois (déclin annuel de 0,7 % par rapport à 7,1 % attendu, ($p < 0,01$) (5). De même, Steinkamp et ses collègues ont montré, dans une autre étude de petite envergure non comparative, que l'administration de la NIT à raison de 80 mg BID par nébuliseur à jet pendant un an se traduisait par un arrêt du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) et par une amélioration de l'état nutritionnel (6). Ramsey et ses collègues, dans le cadre d'une vaste étude hasardisée et comparative avec placebo, ont administré de fortes doses de NIT, soit une posologie de 300 mg TID, par nébuliseur ultrasonique pendant un à deux mois (7).

Ils avaient choisi cette dose en se fondant sur une étude antérieure qui avait indiqué qu'elle permettait d'obtenir des concentrations hautement efficaces de NIT dans les expectorations des patients FK (4). La NIT a été associée à une amélioration générale du VEMS de 4,3 % ($p = 0,002$). On a noté également une baisse importante de la densité de PA dans les expectorations, une diminution de la numération leucocytaire périphérique, et un recours atténué à l'antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse (7). Dans les études initiales, on utilisait la NIT; dans les études récentes, on a plutôt employé une préparation sans agent de conservation offerte sur le marché, soit la TSI, qui a été élaborée spécialement pour l'aérosolthérapie chez les patients FK. Au cours d'une grande étude hasardisée et comparative avec placebo, Ramsey et ses collègues ont administré par nébuliseur à jet de la TSI à raison de 300 mg BID ou du placebo pendant trois périodes d'un mois chacune, chaque période étant

séparée par un mois sans traitement. À la vingtième semaine, on a observé une augmentation de 10 % du VEMS avec la TSI, comparativement à une perte de 2 % du VEMS dans le groupe placebo ($p < 0,001$). On a constaté également des réductions importantes de la densité de PA dans les expectorations, une diminution des hospitalisations, et un moindre recours aux antibiotiques anti-pseudomonaux intraveineux. Notons que le groupe placebo affichait un taux d'hospitalisation important de 45 % (8). Moss a fait état d'études de prolongation ouvertes de 72 semaines, effectuées à double insu auprès de sujets répartis de façon aléatoire, et portant sur la même dose administrée aux 24 semaines à des adolescents de 13 à 17 ans. Après 92 semaines, on a observé une amélioration du VEMS de 14,3 % avec la TSI, comparativement à 1,8 % avec le placebo. Le traitement n'a pas eu d'incidence sur les hospitalisations, mais l'indice de masse corporelle s'est nettement amélioré dans le groupe placebo de l'étude avec permutation de la TSI (10). Dans une autre étude hasardisée effectuée sans insu, on a administré la TSI de la même manière pendant 56 semaines à des enfants âgés entre 6 et 10 ans, qui avaient un VEMS attendu d'au moins 70 %. Dans cette étude, on a constaté que les hospitalisations et l'utilisation de tout antibiotique oral ou d'antibiotiques anti-pseudomonaux par voie orale avaient manifestement diminué; les taux d'hospitalisation sont cependant demeurés élevés, s'élevant à 26 % dans le groupe placebo. On n'a pas remarqué de changements importants du VEMS (11).

Il existe nettement moins de données pour évaluer l'efficacité de la colistine (ou colymicine) en aérosol chez les patients FK. Au cours d'un essai hasardisé à double insu, Jensen et ses collègues ont administré de la colistine à raison d'un million d'unités BID pendant trois mois, ou du placebo, à un petit groupe de patients FK qui venaient de terminer une cure intraveineuse. En comparaison avec la TSI, le traitement avec la colistine s'est traduit par une baisse considérablement moindre de la CVF (7 % de diminution par rapport à 18 % de réduction, $p < 0,05$), par une augmentation nette des scores cliniques et par un nombre moindre d'abandons de l'étude. Par contre, PA n'a été éradiqué des expectorations chez aucun patient (12).

On vient de terminer des essais cliniques sur l'aztréoname, qu'on a administré à l'aide du eFlow[®], un pulvérisateur électronique conçu spécialement à cette fin. Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo de 14 jours, les patients ont reçu de l'aztréoname à raison de 225 mg BID et de 75 mg BID. Le rapport préliminaire de la phase II indique une baisse significative de la densité de PA dans les expectorations de 37 patients FK (25). On a pu lire également dans un communiqué de presse, publié à ce sujet sur Internet, que le VEMS s'était apparemment amélioré chez les patients présentant une « valeur anormale au départ » (26).

B. Élimination précoce de PA

Nombre de praticiens ont tenté d'éradiquer PA des voies respiratoires avant que l'infection ne s'établisse en permanence. La plupart des méthodes publiées comportent l'utilisation partielle ou totale d'antibiotiques en aérosol. Cependant, les études qu'on a publiées jusqu'à maintenant avaient été plutôt de courte durée et souvent effectuées sans insu. Littlewood a administré de la colistine à raison de 0,5 million d'unités BID à sept enfants atteints de FK, après une première isolation de PA. Durant les trois à treize mois suivants, il a constaté une réduction de la fréquence des cultures positives à PA, quoique la baisse pouvait être attribuée à la présence d'antibiotiques dans les échantillons des voies respiratoires au moment du prélèvement (15). Valérius et ses collègues ont produit un rapport sur une brève étude effectuée sans insu. Pour cette étude, ils ont établi un schéma posologique de trois semaines,

comprenant l'administration de colistine en aérosol, à raison de 1 million d'unités BID, et de ciprofloxacine, chaque fois que PA était isolé dans les expectorations. Au cours des 27 mois de l'étude, comparativement à 14 % des patients traités ($p < 0,05$), 58 % des patients non traités ont présenté une infection chronique à PA (établie à partir de cultures des expectorations ou des précipitines anti-PA). En outre, il y avait nettement moins d'isolats de PA dans les expectorations chez le groupe traité que chez le groupe non traité (14). Le même groupe a utilisé de la colistine en aérosol, à raison de 1 à 2 millions d'unités BID, en combinaison avec de la ciprofloxacine par voie orale, d'abord pendant trois semaines suivant une première isolation du PA dans les expectorations. Le traitement a été donné pendant trois mois après la troisième isolation de PA au cours d'une période de six mois. Dans les 30 mois suivants, 15 % des sujets ont contracté une infection chronique à PA (comme l'avait définie Valerius et ses collègues dans leur étude) comparativement à 44 % chez les témoins d'origine ($p < 0,005$). On a aussi signalé que le traitement avait significativement réduit les précipitines anti-PA, la proportion des cultures d'expectorations positives quant à PA et le déclin du VEMS (13).

Dans le but d'effectuer un essai comparatif à double insu avec répartition aléatoire des sujets, Wiesemann et ses collègues ont administré pendant 12 mois de la NIT à raison de 80 mg BID ou du placebo par nébuliseur à jet à un très petit groupe d'enfants atteints de FK. Ces enfants présentaient une infection à PA chronique récente, comme l'indiquait l'absence d'anticorps anti-PA et de cultures positives à PA durant les 12 mois précédents. Les cultures sont redevenues négatives dans le groupe traité; la fonction pulmonaire était semblable dans les deux groupes. Toutefois, les taux d'anticorps anti-PA étaient plus bas dans le groupe traité que dans le groupe non traité (16). Wiesemann et ses collègues ont aussi administré un traitement identique à un petit groupe de patients FK suivant une isolation initiale de PA. La même année ou l'année suivante, chez 14 des 15 patients (93 %), les cultures ont été négatives, et chez la plupart d'entre eux, les anticorps anti-PA sont demeurés négatifs; la fonction pulmonaire des patients est restée stable (17). Griese et ses collègues ont établi différents régimes, notamment l'association de la NIT, à raison de 80 mg BID, et de colistine, à raison de 1 million d'unités BID, pendant trois à quatre semaines, afin d'éliminer PA des expectorations et de maintenir des taux d'anticorps anti-PA négatifs chez 88 % d'un petit groupe de patients pendant une période de deux ans (18). Dans une autre étude non comparative, Munck et ses collègues ont administré des antibiotiques par voie intraveineuse, suivis de colistine à raison de 1 à 3 millions d'unités, pendant au moins deux mois à un petit groupe de patients FK, chez qui les cultures d'expectorations pour recherche de PA s'étaient révélées positives et qui affichaient des taux faibles de précipitines anti-PA. Les expectorations n'ont pas présenté de PA pendant une moyenne de huit mois, mais tous les patients ont finalement contracté une infection à PA, essentiellement attribuable à une espèce pathogène non apparentée, au cours d'une période allant de 3 à 25 mois (19). Gibson et ses collègues ont mené un essai hasardeux multicentrique à double insu avec contrôle placebo afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'administration de TSI à raison de 300 mg BID pendant 28 jours ne serait pas nocive et réduirait la densité de PA dans les voies respiratoires inférieures chez les jeunes enfants FK (âgés de 6 mois à 6 ans). L'essai fut interrompu précocement car on avait observé un effet important du traitement. Chez tous les patients hasardeux, on a constaté que les cultures par lavage bronchoalvéolaire étaient positives pour PA au départ. De plus, au jour 28 de l'essai, on n'avait pas décelé PA chez les huit patients du groupe ayant reçu le traitement actif, alors qu'on en avait détecté chez un des treize patients du groupe placebo.

Toutefois, l'étude a été de très courte durée et n'a pas porté sur d'autres mesures des résultats (24).

Chez les patients ayant présenté une infection initiale à PA, le mode d'isolation ultérieur de l'agent pathogène varie de manière significative; il faut donc effectuer des essais comparatifs avec placebo pour évaluer complètement l'efficacité de la méthode de traitement. De plus, jusqu'à maintenant, on n'a pas réalisé d'études pour évaluer les bienfaits prolongés du traitement d'éradication précoce sur la fonction pulmonaire, sur le taux de déclin de la fonction pulmonaire de même que sur d'autres mesures de résultat à long terme dans la fibrose kystique. En outre, on n'a pas procédé à une évaluation complète de l'utilisation d'un traitement d'éradication précoce auprès de sous-populations d'adultes quelque peu inhabituelles ayant présenté une infection à PA pour la première fois. Au cours des essais en cause, la durée de l'éradication n'a pas été évaluée systématiquement et, si on a procédé à l'évaluation, la durée en a été variable. On ignore encore quelle serait la durée optimale d'un traitement avec la tobramycine inhalée chez des patients qui auraient reçu un traitement précoce d'éradication. Il faut donc effectuer des études additionnelles afin d'examiner comment le type et la durée du régime thérapeutique agissent sur la durée de l'éradication.

C. Traitement des exacerbations aiguës

Stephens et ses collègues ont fait rapport d'une brève étude effectuée sans insu pour comparer les résultats d'une antibiothérapie intraveineuse à ceux d'une association de traitement intraveineux et de NIT à raison de 80 mg TID par nébuliseur à jet, en présence d'exacerbations pulmonaires aiguës chez des enfants atteints de FK. Ils ont observé un nombre moindre de colonies PA avec le traitement par la TSI, mais aucune modification de la fonction pulmonaire, de la pression de l'oxygène dans le sang artériel ou du score de Schwachman (20). Cooper et ses collègues ont fourni un rapport, sous forme de résumé seulement, à propos d'une autre étude de courte durée effectuée sans insu, au cours de laquelle ils ont comparé les antibiotiques intraveineux à la carbénicilline et à la tobramycine en aérosol; ils ont constaté des améliorations semblables du VEMS et une consommation maximale d'oxygène durant l'épreuve d'effort sur tapis roulant. Il s'est produit une amélioration de 39 % à 52 % du VEMS attendu avec les antibiotiques intraveineux, et une amélioration de 42 % à 55 % avec les antibiotiques en aérosol (21). Schaad et ses collègues ont administré un traitement antibiotique intraveineux seul, ou en combinaison avec de l'amikacine, à raison de 100 mg BID par nébuliseur à jet, à des patients qu'on avait hospitalisés pour une exacerbation pulmonaire. On n'a pas remarqué de changements dans la fonction pulmonaire, dans l'état clinique et dans les résultats hématologiques indiquant une inflammation à la suite de l'antibiothérapie par inhalation. On a réussi à éliminer PA des expectorations significativement plus souvent chez les sujets traités par l'addition d'amikacine par inhalation. Cependant, il s'est produit une recolonisation chez la plupart des patients dans les quatre à six semaines suivantes (22).

D. Résumé de la section

Les données précédentes montrent clairement que l'utilisation prolongée de tobramycine nébulisée ralentit le déclin de la fonction pulmonaire, et l'améliore peut-être, chez les patients FK colonisés par PA de façon chronique. La TSI et la NIT apportent des améliorations du VEMS presque similaires, mais il semble qu'elles aient été plus fréquemment signalées dans les études sur la TSI que dans celles qu'on a effectuées sur la NIT. Il n'existe pas encore de données concluantes pour étayer l'emploi des antibiotiques en aérosol pour l'éradication initiale de PA. Les études signalées étaient généralement de petite envergure ou non hasardisées; en outre, dans le cas de quelques études, il n'est pas clair si l'absence d'isolats de PA dans les expectorations était attribuable à l'élimination de l'agent pathogène des poumons du patient ou à l'arrêt de sa croissance durant l'isolation en laboratoire. Toutefois, la baisse continue des taux d'anticorps anti-PA chez de petits groupes de patients donne à penser que, tout au moins, une élimination temporaire de PA peut advenir chez quelques patients à la suite d'une antibiothérapie par inhalation. Les cliniciens pourraient peut-être tirer avantage de cette possibilité d'éradication précoce lorsque le traitement est susceptible de retarder la progression de l'infection à PA vers la colonisation chronique des voies respiratoires par PA mucoïde, signe annonçant l'apparition d'une maladie pulmonaire évolutive (3). Cependant, comme les bienfaits et les risques à long terme de cette stratégie de prise en charge sont encore inconnus, le comité recommande d'user de prudence avant de l'adopter. On espère obtenir bientôt les résultats de recherches additionnelles, notamment ceux de l'essai EPIC, réalisé pour évaluer le traitement d'éradication précoce par la TSI, en association ou non avec la ciprofloxacine. Toutefois, cette étude ne comporte pas de volet placebo. Les études rapportées dans des revues savantes à révision interprofessionnelle ne cautionnent pas l'utilisation d'antibiotiques en aérosol pour traiter les exacerbations pulmonaires aiguës. Il faut se rappeler cependant que les essais de phase I ne sont pas encore disponibles.

Points principaux

La TSI et la NIT n'ont jamais été comparées directement. Dans le cadre de différentes études, on a utilisé diverses doses de tobramycine inhalée et des nébuliseurs d'efficacité grandement variable. Il n'est donc pas possible actuellement d'établir une relation dose-réponse ou de déterminer la dose optimale de tobramycine inhalée. Les études signalées sur la TSI indiquent qu'on a établi un régime de traitement de 28 jours, suivis de 28 jours sans traitement. Par ailleurs, il n'existe pas d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité du régime en cause par rapport à un traitement continu avec la TSI. Notons que les participants au congrès ont signalé que quelques patients avaient présenté une aggravation des symptômes durant les périodes sans TSI. Le fait que toutes les études citées ont indiqué une efficacité thérapeutique en dépit de la variabilité des doses de tobramycine administrées et de l'inégale efficacité des dispositifs d'administration utilisés donne à penser qu'il existe un effet de classe lié au traitement avec la tobramycine inhalée. Les données des grands essais hasardisés effectués avec comparaison à un placebo sont disponibles seulement pour la TSI, quoiqu'on ait signalé des constatations similaires à la suite d'études de petite envergure sur la NIT.

Il n'y a pas eu d'études effectuées sur l'antibiothérapie prophylactique par inhalation, avant toute isolation de PA. Comme les bienfaits et l'absence d'effets délétères de cette méthode n'ont pas été confirmés, le comité du protocole d'accord a conclu qu'elle n'était pas recommandée, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

En raison de l'absence de données de recherche probantes, on ne peut donc affirmer que l'addition d'antibiotiques nébulisés serait bénéfique pour les patients FK hospitalisés pour exacerbations aiguës. Le comité du protocole d'accord reconnaît aussi qu'il existe très peu de données relativement à l'utilisation d'antibiotiques inhalés en monothérapie chez les patients des cliniques externes qui présentent des exacerbations pulmonaires.

Section 3. Résistance bactérienne aux antibiotiques en aérosol

L'apparition de la résistance bactérienne constitue l'une des plus importantes préoccupations en matière d'utilisation des antibiotiques en aérosol. Dans cette section, nous présenterons un résumé des données qui indiquent l'absence de corrélation entre les points de rupture traditionnels pour les antibiotiques parentéraux et les points de rupture pour les antibiotiques en aérosol, et l'absence de corrélation entre l'augmentation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et l'efficacité clinique.

A. Mécanismes de résistance

Dans la fibrose kystique, la résistance aux agents antimicrobiens est la conséquence malheureuse de l'exposition fréquente, et souvent prolongée, aux antibiotiques. Il existe plusieurs mécanismes de résistance, notamment l'acquisition d'une enzyme qui modifie l'antibiotique pour le rendre inactif (par ex., β -lactamase, ou enzyme modificatrice de l'aminoglycoside), les mutations dans le site ciblé (par ex., les mutations dans les sous-groupes ribosomiaux des aminoglycosides), ou l'efflux de l'agent de la cellule bactérienne par l'entremise de transporteurs polymédicamenteux. Une souche peut présenter de nombreux mécanismes de résistance qui agissent souvent de façon synergique. Les relevés sur les souches résistantes à l'aminoglycoside chez les patients atteints de FK ont montré que la plupart des souches ne possèdent pas d'enzymes modificatrices connues de l'aminoglycoside (27), mais semblent plutôt être « imperméables », en raison probablement des pompes d'efflux récemment décrites (28). Au contraire, les souches résistantes à l'aminoglycoside chez les patients non FK contiennent des enzymes modificatrices de l'aminoglycoside.

Par ailleurs, les bactéries qui croissent dans un biofilm sont généralement plus résistantes aux antibiotiques que celles qui sont cultivées dans le plancton (29). De multiples mécanismes de résistance du biofilm ont été proposés (30), notamment le ralentissement de la croissance causée par l'absence de nutriments, l'environnement relativement anaérobique, en particulier à la base du biofilm, les barrières de diffusion des médicaments et l'absence d'expression du site ciblé par l'antibiotique. En fait, les épreuves de sensibilité n'apportent pas de données probantes sur la résistance des bactéries cultivées dans un biofilm.

Par conséquent, la résistance aux antibiotiques, qui est souvent une résistance polymédicamenteuse et qu'on anticipe chez les patients FK, résulte de la pression sélective exercée par les traitements antimicrobiens, surtout en raison de l'exposition d'une forte densité de microbes à des concentrations sous-inhibitrices des médicaments.

B. Établissement de la concentration minimale inhibitrice des antibiotiques

Les épreuves de sensibilité effectuées dans les laboratoires de microbiologie clinique visent à déterminer les points de rupture qui sont pertinents pour les antibiotiques administrés par voie parentérale. Les points de rupture sont utiles pour prédire le résultat d'un traitement antimicrobien particulier et pour aider les cliniciens à choisir les antibiotiques (31). La concentration minimale inhibitrice (CMI) se définit pour un agent donné comme la plus petite concentration qui inhibe une souche donnée après 18 à 24 heures de culture *in vitro*. La valeur de la CMI peut ne pas être statique et varie suivant de nombreux facteurs, notamment la taille de l'inoculum bactérien, la composition du milieu de croissance, la durée et la température de l'incubation et la présence de sous-populations résistantes. La détermination de la CMI

témoigne, à un même degré, de l'inhibition des isolats cliniques exempts de mécanismes de résistance connus, de même que des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'agent testé. Finalement, dans la détermination de la CMI, on tient compte des taux de réponse clinique et bactériologique observés dans les essais cliniques et dans la pratique clinique.

Malgré toute l'importance que revêt la détermination de la CMI *in vitro*, la CMI ne peut représenter totalement les conditions *in vivo*, qui peuvent influencer l'activité antimicrobienne, notamment l'effet post-antibiotique, la contribution des mécanismes d'action sous-inhibiteurs de la CMI, la liaison de l'agent aux protéines, les propriétés pharmacocinétiques dans différents endroits de l'organisme, l'impact de l'agent sur les agressines et les variations des potentiels de redox (réduction-oxydation), qui jouent un rôle sur la réabsorption de l'antibiotique dans les divers sites de l'organisme.

Les points de rupture sont les valeurs de la CMI qui correspondent aux catégories suivantes : sensible, intermédiaire et résistant. Les valeurs précises établies varient selon l'agent antimicrobien. Par exemple, les points de rupture pour la tobramycine sont :

Tableau 1

Points de rupture pour la tobramycine	Interprétation par les disques imprégnés d'antibiotique	Valeur déterminée par microdilution
Sensible	S	$\leq 4 \mu\text{g/ml}$
Intermédiaire	I	$8 \mu\text{g/ml}$
Résistant	R	$\geq 16 \mu\text{g/ml}$

C. Manque de pertinence des points de rupture parentéraux pour les antibiotiques en aérosol

Les points de rupture classiques établis pour les antibiotiques intraveineux ou oraux à partir des principes mentionnés ci-dessus sont peu valables pour les antibiotiques en aérosol. En effet, pour l'aérosolthérapie, on peut administrer une concentration accrue du médicament bioactif sans entraîner de toxicité importante. Les points de rupture correspondant à sensible, intermédiaire et résistant ne sont pas encore déterminés pour les antibiotiques en aérosol. Le tableau 2 indique les différences entre les paramètres employés pour déterminer les points de rupture classiques pour les antibiotiques parentéraux et les paramètres qui sont appliqués aux antibiotiques en aérosol.

Tableau 2 : Paramètres utilisés pour déterminer les points de rupture pour les agents administrés par voie parentérale par rapport aux agents inhalés

Paramètre	Voie parentérale	Inhalation
Évaluation de la concentration minimale inhibitrice pour les agents pathogènes en cause	Groupe de souches sans mécanismes de résistance connus	Groupe de souches mucoïdes, non mucoïdes et multirésistantes propres aux patients FK
Concentration au site infecté de l'organisme	Les antibiotiques administrés par voie intraveineuse et orale pénètrent de façon variable dans les expectorations des personnes FK	Les agents en aérosol ont augmenté remarquablement la concentration endobronchique
Efficacité de l'administration	Les taux sériques de pointe sont prévisibles, mais les concentrations endobronchiques ne le sont pas	Les nébuliseurs n'ont pas tous la même efficacité
Inhibition de la bioactivité par les expectorations des personnes FK	Les composantes des expectorations (par ex., les glycoprotéines) peuvent lier l'agent	La posologie doit compenser les caractéristiques inhibitrices
Toxicité	On peut éviter la toxicité, par exemple la néphrotoxicité ou l'otoxicité, par la surveillance des taux sériques	La toxicité peut être simple (par ex., acouphènes et enrouement), et il est difficile de savoir si elle est reliée à la dose

Ainsi, les points de rupture établis pour les agents administrés par voie parentérale, qui sont utilisés couramment par les laboratoires de microbiologie clinique, ne peuvent s'appliquer aux antibiotiques administrés par aérosol. En fait, une souche peut être étiquetée résistante à la tobramycine, avec par exemple une CMI supérieure à 8 µg/ml, mais la concentration obtenue par inhalation, c'est-à-dire 1 000 µg/ml, peut inhiber la souche en annihilant les mécanismes de résistance et l'effet inhibiteur des expectorations. En outre, malgré sa résistance *in vitro* selon les critères classiques, l'antibiotique peut présenter des activités non bactéricides, comme l'inhibition de la synthèse de protéines, qui peut influencer sur la production des agressines. Enfin, l'effet post-antibiotique peut jouer un rôle sur l'activité clinique.

D. Absence d'incidence de l'augmentation de la CMI des agents en aérosol sur l'efficacité clinique

TSI – On s'attend que *P. aeruginosa* acquière une CMI de plus en plus élevée pour les antibiotiques en aérosol. Dans le cadre de l'étude hasardisée et comparative avec placebo sur la TSI, les chercheurs ont analysé plusieurs mesures d'une résistance aux antibiotiques apparue à partir du départ jusqu'à la fin du traitement dans des souches de *P. aeruginosa*

isolées dans les groupes traités avec de la tobramycine ou les groupes recevant du placebo. Avec le traitement, la CMI des souches a augmenté chez le groupe qui recevait de la tobramycine comparativement au groupe placebo. De la même façon, la proportion des sujets ayant des souches de *P. aeruginosa* avec une CMI de tobramycine égale ou supérieure à 16 µg/ml s'est élevée chez le groupe traité par rapport au groupe placebo. Cependant, les deux groupes ont affiché la même proportion de sujets présentant un *P. aeruginosa* multirésistant, la CMI₅₀, soit la CMI qui inhiberait 50 % des souches, ou la CMI₉₀, soit la CMI qui inhiberait 90 % des souches.

Malgré l'augmentation de la CMI, l'analyse des sous-groupes a montré que, sans égard à la CMI de l'isolat prédominant au départ, les sujets répartis au hasard pour recevoir de la tobramycine ont présenté une fonction pulmonaire améliorée par rapport à celle des participants du groupe placebo.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de 72 semaines portant sur la TSI, on s'est penché sur les changements de sensibilité à la tobramycine survenus dans certaines souches provenant de 93 adolescents participant à l'essai randomisé et comparatif avec placebo sur la TSI (10). Après douze cycles d'administration de TSI, la proportion d'isolats et la proportion de patients présentant une CMI égale ou supérieure à 16 µg/ml sont passées respectivement de 5 % à 19 % et de 10 % à 41 %. La CMI₅₀ et la CMI₉₀ se sont élevées respectivement de 1 à 2 µg/ml, et de 8 à 32 µg/ml. Toutefois, l'augmentation de la CMI *in vitro* n'était pas associée à une diminution de la réponse clinique. Pour évaluer la relation entre la fonction pulmonaire et la sensibilité à la tobramycine, les sujets ont été regroupés en fonction de la CMI de tobramycine de la souche *P. aeruginosa* la plus résistante (≤ 8 , 16-64, et ≥ 128 µg/ml). Puis, on a comparé le changement relatif du pourcentage du VEMS attendu dans les groupes en cause. Même si un petit nombre de patients seulement ont présenté des valeurs de CMI élevées (n = 41) en général et à chaque fois qu'on a évalué la fonction pulmonaire (moyenne de 10, plage de 5 à 15), on n'a pas constaté de relation entre la CMI et l'ampleur de la réponse ni entre la CMI et la proportion des sujets présentant une amélioration de la fonction pulmonaire.

Colistine – On a obtenu des résultats similaires dans une étude effectuée au Royaume-Uni pour comparer les effets de l'administration de tobramycine en aérosol et de colistine en aérosol pendant un mois (32). Dans le volet tobramycine (n = 53), il s'est produit une augmentation de la CMI du départ à la semaine 4, moment où 38 % et 49 % des sujets respectivement ont contracté une infection à un isolat ayant une CMI égale ou supérieure à 4 µg/ml. Par contre, on n'a pas remarqué de changements dans la distribution relative de la CMI de la colistine chez les 62 sujets répartis au hasard pour recevoir de la colistine; 55 % des sujets ont présenté au départ et à la semaine 4 une souche avec une CMI de colistine égale ou supérieure à 4 µg/ml. On n'a pas trouvé de corrélation entre la CMI de départ et les changements de la fonction pulmonaire.

Enfin, dans une étude comparative avec placebo de phase II effectuée récemment auprès de 105 participants et portant sur le lysinate d'aztréoname inhalé, on n'a pas remarqué de changements significatifs de la CMI₅₀ et de la CMI₉₀ après 14 jours d'administration d'aztréoname à raison de 75 mg ou de 225 mg (25).

E. Résumé de la section

En résumé, il faut s'attendre à ce que tout agent antibiotique connaisse une augmentation de la CMI durant une antibiothérapie prolongée. Les points de rupture utilisés dans les laboratoires de microbiologie clinique pour établir la sensibilité et la résistance aux agents antimicrobiens ne sont pas valables pour les agents en aérosol. Jusqu'à présent, on ne connaît pas les points de rupture précis pour les antibiotiques en aérosol, mais les observations faites au cours d'essais cliniques ont indiqué que l'augmentation de la CMI n'était pas prédictive d'une absence de réponse clinique. En conséquence, les épreuves de sensibilité classiques ne devraient pas servir de guide pour choisir un agent en aérosol. On devrait plutôt estimer la réponse clinique à un médicament en aérosol en évaluant la fonction pulmonaire et la présence d'exacerbations pulmonaires.

Section 4. Dispositifs d'administration des médicaments en aérosol

A. Antibiotiques en aérosol – Rendement des dispositifs

L'un des principaux désavantages des antibiotiques en aérosol est le temps nécessaire à la nébulisation. On s'efforce actuellement de mettre au point des formulations en poudre sèche, qui réduiraient considérablement le temps d'administration. Pour le moment, les antibiotiques en aérosol sont présentés sous forme liquide et doivent être nébulisés. Cette contrainte a donné lieu à la conception de divers types de dispositifs, qui assurent aux poumons un dépôt de la dose allant de moins d'1 % dans le cas des nébuliseurs pour les nourrissons (33) à plus de 50 % avec les nouveaux appareils (34). Même si dans le plus grand essai clinique sur les antibiotiques en aérosol réalisé jusqu'à maintenant (8), on a utilisé un nébuliseur standard (le nébuliseur à stimulation respiratoire Pari LC Jet Plus), plusieurs patients se servent d'autres appareils de nébulisation, ce qui peut aboutir à différents taux de dépôt dans les poumons. La raison de l'utilisation d'un appareil de nébulisation qui n'est pas standard varie. Elle peut être attribuable à un manque de connaissance sur le rendement du nébuliseur et sur celui du compresseur. D'autres patients, pour qui la question est peut être monétaire, substituent des dispositifs jetables non ventilés à bon marché à des nébuliseurs à stimulation respiratoire réutilisables ayant un rendement supérieur.

Le nébuliseur à jet produit un aérosol sous l'effet d'un gaz à haut débit, qui pulvérise le liquide contenant les antibiotiques. La vitesse du gaz a deux fonctions : créer un vacuum partiel à l'extrémité des tubes capillaires qui se rendent au réservoir, ce qui entraîne l'aspiration de la solution, et fournir l'énergie nécessaire pour pulvériser la solution en millions de fines gouttelettes. La vitesse du gaz a aussi un effet implicite sur le processus : une vitesse élevée produit un taux élevé de dispersion et un rapetissement des particules distribuées (35). En revanche, un débit lent a pour effets majeurs un faible taux de distribution et une durée de nébulisation allongée. La plupart des fabricants proposent d'utiliser le compresseur conçu pour un dispositif de nébulisation donné et recommandent d'user d'une extrême prudence avant d'en choisir un autre. Il faut particulièrement éviter de substituer un appareil qui fonctionne avec un courant alternatif de 120 volts à un autre qui peut fonctionner avec une pile de 12 volts. Idéalement, il faut choisir un compresseur qui correspond aux caractéristiques techniques du nébuliseur et qui fonctionne directement avec un courant électrique alternatif. Enfin, les compresseurs sont munis de filtres qui retiennent la poussière et d'autres particules de l'air ambiant avant de compresser celui-ci. Au fil du temps, le compresseur peut s'obstruer. Pour assurer un rendement adéquat du compresseur et du nébuliseur, il faut donc procéder régulièrement à un entretien et à une vérification des paramètres de fonctionnement.

B. « Mécanisme d'action » des antibiotiques en aérosol

Le principe d'administration par nébulisation d'un médicament aux poumons est de parvenir à créer des particules assez fines pour vaincre les mécanismes de défense des voies respiratoires supérieures, mais capables de transporter une quantité de médicaments assez importante pour être efficace. Le nez a pour fonction de retenir les matières en suspension dans l'air ambiant avant qu'elles ne pénètrent dans les poumons. Malheureusement, le nez accomplit son rôle si parfaitement qu'un médicament administré par masque à un enfant qui respire par le nez ne se dépose dans les poumons qu'en partie, à peu près deux fois moins que si l'enfant utilise un embout buccal (33).

C. Nébuliseurs

L'avènement des nébuliseurs à stimulation respiratoire s'est traduit par une nette augmentation de la quantité d'antibiotiques à atteindre les poumons (36). Ces nébuliseurs sont munis de deux valves unidirectionnelles qui font entrer l'air dans la chambre nébulisante pendant l'inspiration et qui forcent l'ouverture d'une valve expiratoire située sur l'embout buccal durant l'expiration. Le débit stimule ensuite la nébulisation, de sorte que le taux d'expulsion est beaucoup plus grand durant l'inspiration et la perte beaucoup moins grande pendant l'expiration par rapport aux autres nébuliseurs. Il en résulte non seulement un dépôt accru d'antibiotiques dans les poumons, mais aussi une baisse plus importante des déchets rejetés dans l'environnement. Il existe aussi des dispositifs à activation respiratoire qui propulsent l'aérosol durant l'inspiration seulement; ils sont fort efficaces (34), mais pas nécessairement rapides. Par contre, la seule source de contamination environnementale des appareils à activation respiratoire réside dans la petite quantité d'antibiotiques inhalée mais non déposée, et qui est rejetée ensuite dans l'environnement durant l'expiration. En effet, comme le patient doit inspirer pour déclencher la nébulisation, elle n'a pas lieu s'il retire le dispositif de sa bouche et il n'y a pas de contamination environnementale.

Enfin, les dispositifs à membrane vibratoire sont des nébuliseurs à expulsion puissante qui ont généralement une valve et un petit réservoir pour collecter l'aérosol durant l'expiration, quantité que le patient inhale durant la prochaine inspiration. Ces appareils sont rapides, efficaces et entraînent fort peu de contamination environnementale, à moins que le sujet ne retire le dispositif de sa bouche durant la nébulisation. Le eFlowTM, un nébulisateur de cette catégorie, a déjà été utilisé au cours d'essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de l'aztréoname inhalée chez les patients FK. On s'attend à ce que les appareils à membrane vibratoire permettent d'administrer dans les poumons une dose équivalant à 300 mg diluée dans une solution de 5 mL (TOBI[®]) en quelques minutes, ce qui ferait épargner beaucoup de temps en traitements. L'un des désavantages de ce type d'appareil est que le dispositif est conçu spécialement pour fonctionner avec un agent donné; il est donc tout à fait impossible de prévoir le rendement du dispositif avec un autre agent. On prévoit que les nouveaux dispositifs à membrane vibratoire vont remplacer les nébuliseurs ultrasoniques anciens.

La quantité de médicament déposé dans les poumons du patient par l'entremise de la nébulisation dépend d'une combinaison de facteurs, notamment la taille des particules, le poids du sujet, la voie d'administration et le rendement du dispositif. Chez les nourrissons qui inspirent à travers le masque facial d'un nébuliseur non ventilé, la dose pulmonaire attendue est inférieure à 1 % de la dose totale, et elle est hautement variable (33). Chez les enfants d'un certain âge qui utilisent un embout buccal, le même nébuliseur donne un taux de dépôt pulmonaire de 5 % à 10 % (33, 37). Le nébuliseur Pari LC Jet Plus, qu'on a utilisé dans l'essai à grande échelle sur la tobramycine inhalée (8), déjà mentionné, devrait assurer un dépôt de l'ordre de 15 % (38); le nouveau modèle, le LC Star, augmenterait encore le degré de dépôt dans les poumons (39, 40). Étant donné l'absence de pertes durant l'expiration, le rendement des nébuliseurs à activation respiratoire dépend seulement de la taille des particules et du volume résiduel dans le nébuliseur à la fin de la nébulisation. Avec ce genre de dispositif, le dépôt pulmonaire peut atteindre jusqu'à 50 % de la dose de charge chez des adultes atteints de FK (34). Enfin, avec les dispositifs à membrane vibratoire, comme celui qui a été utilisé dans une récente étude de phase 1 sur l'aztréoname inhalée, le dépôt pulmonaire peut atteindre 50 % de la dose de charge. Autrement dit, contrairement au médicament intraveineux, qui est absorbé pratiquement au complet par le patient, peu importe

le dispositif d'administration, l'absorption des médicaments en aérosol varie considérablement suivant le rendement des dispositifs d'administration. Le choix du dispositif est donc aussi important que celui de la dose de charge pour s'assurer qu'une quantité ciblée d'antibiotiques inhalés atteigne les poumons.

D. Limites de la pulvérisation en aérosol

Même à l'aide d'un embout buccal, les gouttelettes de diamètre supérieur à 5 μm ne peuvent dépasser l'arrière-gorge pour se rendre à la partie postérieure du pharynx. L'absorption peut alors se faire, selon le médicament en cause, dans la cavité nasale ou dans la gorge et donner lieu à des effets indésirables, tout en n'apportant aucun effet bénéfique à l'endroit souhaité dans les poumons. La fraction du volume d'un aérosol acheminé en particules assez fines pour parvenir aux poumons s'appelle la fraction respirable (FR). Chez les adultes qui inhalent de la tobramycine, les études sur le dépôt pulmonaire confirment qu'on retrouve une fraction respirable quand la taille des particules est inférieure ou égale à 5 μm (38). Cependant, tant en théorie (41) qu'en pratique (42), il semble que la fraction respirable soit moindre chez les jeunes enfants FK. Il faudrait peut-être concevoir un appareil d'administration d'aérosol qui produirait seulement de minuscules gouttelettes. La taille des gouttelettes, et ainsi la quantité d'antibiotiques acheminée, est proportionnelle à la troisième puissance du radius.

Les gouttelettes fines peuvent donc pénétrer dans les poumons, mais elles ne transportent qu'une petite quantité de médicament et peuvent en outre être rejetées durant l'expiration. En conséquence, la propulsion de minuscules particules prolongerait considérablement le temps de traitement nécessaire pour administrer une dose en particulier. La plupart des nébuliseurs actuels sont conçus pour produire des particules allant de 1 à 5 μm . Les nébuliseurs à jet, à vitesse de gaz élevée, atomisent le liquide en particules de tailles très variées, cette taille particulière étant assurée par un dispositif à chicanes qui retient les particules plus volumineuses et les retourne à la chambre, où elles sont nébulisées à nouveau. Du côté des dispositifs à membrane vibratoire, la taille des particules est déterminée par la combinaison suivante : taille des pores, fréquence de la vibration et propriétés physiques de la solution antibiotique.

Au cours des premières études sur les antibiotiques inhalés (5), on a utilisé des nébuliseurs non ventilés, c'est-à-dire des dispositifs munis d'une chambre de nébulisation reliée à une pièce en T se rendant à un embout buccal ou à un masque facial. Ces dispositifs permettaient d'éviter que la façon de respirer du patient influence la propulsion de l'aérosol par le nébuliseur. En réalité, la quantité d'aérosol produite par le dispositif était pratiquement absorbée en entier par le patient durant l'inspiration, mais pas nécessairement dans les poumons; durant l'expiration, la quantité d'aérosol non absorbée retournait dans la chambre. Quand ils respirent dans le circuit d'un nébuliseur, les enfants FK inspirent pendant environ 40 % du cycle respiratoire total (43), ce qui signifie qu'environ 60 % de l'aérosol retourne dans la chambre du nébuliseur. Si l'enfant se servait d'un masque, les antibiotiques non inhalés passaient dans l'air ambiant par les ouvertures du masque ou par les fuites autour du nez et de la bouche attribuables à une mauvaise adhérence.

E. Perspectives d'avenir

Dans le domaine de la nébulisation, on prévoit en général utiliser de plus en plus des formulations en poudre mises au point à l'aide de technologies de pointe. Ces formulations peuvent servir à administrer des protéines générales, comme l'insuline ou les hormones de croissance. Certaines pourraient également simplifier l'administration des antibiotiques inhalés tout en diminuant la durée des traitements quotidiens pour les personnes FK.

Par contre, même sans utilisation de formulations en poudre, les nouveaux appareils de nébulisation conçus expressément en fonction des propriétés physiques de l'antibiotique sont de plus en plus efficaces et font épargner beaucoup plus de temps que les anciens appareils.

Il faut cependant considérer le médicament et l'appareil d'administration comme un couple inséparable et user d'une grande prudence si on veut administrer un médicament mis au point pour un dispositif de nébulisation donné à l'aide d'un autre dispositif. Les nouveaux dispositifs à membrane vibratoire présentent à la fois l'avantage et le désavantage d'être munis de membranes dont les pores sont adaptés aux propriétés physiques de la solution à nébuliser. Le nouveau dispositif Pari eFlowTM fait partie de cette catégorie d'appareils conçus pour administrer des solutions de tobramycine fortement concentrées.

Section 5 – Effets indésirables des antibiotiques en aérosol

A. Aminoglycosides

1. Pharmacocinétique des aminoglycosides

Introduction

L'administration d'aminoglycosides par voie parentérale est associée à des effets indésirables quantifiables et bien caractérisés, principalement la néphrotoxicité et l'ototoxicité. On s'attend à retrouver des effets semblables si l'administration par inhalation d'un médicament vise des taux importants dans la circulation générale. Malgré qu'on ait beaucoup utilisé les préparations intraveineuses de tobramycine pour l'administration par aérosol, la plupart des données traitant de la pharmacocinétique et des effets indésirables sont issues d'études où l'on a utilisé la solution de tobramycine destinée à l'inhalation (TSI).

Pharmacocinétique

L'analyse de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique (PC/PD) des antibiotiques inhalés est complexe en raison des façons diverses d'administrer le médicament dont on a parlé précédemment, et également à cause du degré d'absorption variable par les muqueuses des voies respiratoires et gastro-intestinales inférieures et supérieures. On estime que les appareils actuels acheminent environ 10 % seulement du volume du médicament aux sites ciblés.

On a étudié la pharmacocinétique et la biodisponibilité en mettant en commun les données tirées de deux études comparatives de phase III à conception comparable (23). On a évalué 258 patients au total, soit des enfants et des adultes âgés de 6 ans à 48 ans qui recevaient de la TSI à raison de 300 mg BID par nébuliseur à jet (Pari LC Plus). Chez la majorité des patients, les concentrations dans les expectorations ont dépassé de dix fois la concentration minimale inhibitrice des souches infectantes de *P. aeruginosa*. En raison de la liaison marquée des aminoglycosides aux glycoprotéines des expectorations des patients FK, il faut dépasser la concentration minimale inhibitrice de dix fois pour obtenir des concentrations appropriées du médicament bioactif. Une heure après l'administration d'une dose de 300 mg de TSI, les taux sériques étaient bas, avec une moyenne de 1 µg/ml (maximum de 3,6 µg/ml). Ces taux sont nettement inférieurs aux taux sériques de pointe attendus lorsque la tobramycine est administrée par voie intraveineuse, soit de 8 à 12 µg/ml. Les taux relevés au hasard au cours de l'étude étaient généralement plus bas que la limite inférieure des dosages détectés (0,18 µg/ml). L'analyse des sous-groupes n'a pu montrer de relation entre les concentrations sériques et certains paramètres comme l'âge, le sexe, la concentration dans les expectorations ou le degré d'obstruction du flux d'air. On a traité la question d'une accumulation possible du médicament au fil du temps en répétant les dosages sériques à la semaine 20. Il n'y avait pas de modifications importantes des taux sériques par rapport au départ. Les auteurs ont ensuite effectué une analyse pharmacocinétique de population, qui leur a permis d'estimer que les concentrations de pointe étaient de 2,6 µg/ml, et les concentrations minimales de 0,2 µg/ml (23). Si l'on extrapolait à partir de la recherche sur les doses parentérales, on

pourrait s'attendre à ce que les antibiotiques inhalés présentent un profil de risques néfastes minimal.

Il existe peu de données pour évaluer la pharmacocinétique de la tobramycine en aérosol chez les jeunes enfants. Rosenfeld et coll. (44) ont mesuré les concentrations sériques chez des enfants de 6 mois à 6 ans après l'administration d'une dose unique de TSI, à raison de 180 mg ou de 300 mg. Les valeurs observées n'étaient pas différentes de celles des adultes, la concentration sérique moyenne de pointe étant de 0,6 µg/ml, et il n'y a pas eu de taux supérieur à 2 µg/ml. Au jour 14, les résultats des taux sériques étaient comparables, ce qui a permis de conclure à l'absence de signes d'accumulation.

Quoique ce constat soit rassurant, il existe une possibilité de variabilité inter-individuelle relativement à l'exposition générale (45, 46). MacLusky et ses collègues (5) ont étudié 24 patients qui recevaient de la tobramycine à raison de 80 mg TID. Chez deux patients, on a relevé des valeurs isolées simples, respectivement de 5,8 µg/ml et de 6,5 µg/ml; tous les autres taux étaient inférieurs à 1µg/ml. Comme les dosages étaient isolés, on ne peut exclure les erreurs. À partir des données actuellement disponibles (5, 8, 44, 45, 46), on peut conclure qu'il n'existe pas de fondement rationnel contraignant à la surveillance régulière des taux sériques chez les patients recevant des doses de tobramycine ou de TSI en aérosol.

2. Néphrotoxicité et ototoxicité

Ramsey et coll. (8) n'ont signalé aucune modification de la créatinine sérique ni de différence avec le groupe placebo par rapport au départ, à la semaine 24 d'une étude, après administration de TSI à raison de 80,4 µmmol/L et de 78,7 µmmol/L. Une élévation supérieure à 50 % de la créatinine a été signalée chez neuf patients du groupe traité et chez le même nombre dans le groupe placebo. Au cours d'une étude de prolongation ouverte de 96 semaines (n = 520), on n'a pas constaté d'élévation cliniquement significative de la créatinine (47). MacLusky et coll. (5) n'ont pas observé de modifications importantes de l'urée ou de la créatinine sériques chez des patients recevant de la tobramycine en aérosol à raison de 80 mg TID pendant 32 mois. Hoffman et ses collègues (48) ont toutefois indiqué qu'un patient FK avait présenté une insuffisance rénale non oligurique temporellement associée à l'administration de tobramycine par inhalation.

Quoiqu'on ait rarement signalé l'apparition d'une néphrotoxicité induite par l'administration de tobramycine nébulisée, il faut noter qu'on n'a pas procédé à l'évaluation de dosages plus sensibles de la fonction rénale et qu'on a limité l'inclusion dans l'étude des patients FK à risque élevé, c'est-à-dire ceux qui présentaient par exemple un diabète sucré ou une insuffisance rénale. Les résultats qu'on vient de citer s'appliquent seulement aux doses utilisées dans les études examinées. En outre, on ne peut étendre ces résultats à d'autres groupes de patients, étant donné que les patients FK présentent une clairance rénale élevée pour les aminoglycosides.

Par ailleurs, dans les études réalisées pour surveiller la fonction audiolgologique de patients recevant de la tobramycine en aérosol, on n'a pas pu associer d'effets toxiques au médicament (5, 8, 50, 49). Ramsey et coll. (8) ont effectué des tests audiométriques en série auprès de 148 patients recevant de la TSI, au départ et aux semaines 4, 8, 12 et 24. Aucun sujet n'a présenté de perte auditive, définie comme une diminution du seuil auditif de plus de 15 dB à deux fréquences consécutives. Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte de

96 semaines effectuée auprès de 520 sujets, on n'a observé de perte auditive chez aucun des patients qui ont participé au suivi (47). MacLusky et coll. (5) ont signalé une diminution de l'acuité auditive chez un des quinze patients qui recevaient de la tobramycine en aérosol; le trouble a toutefois été attribué à un polype du conduit auditif. On a observé la présence d'acouphènes chez 3,1 % des patients traités par comparaison à aucun dans le groupe placebo, mais les acouphènes étaient généralement transitoires et d'intensité faible, et ils n'ont occasionné en aucun cas l'interruption de la médication (5). Les patients souffrant d'acouphènes ne présentaient pas de perte auditive concomitante. Jusqu'à présent, on n'a pas réalisé de tests de haute technicité de la fonction vestibulaire auprès de patients FK recevant des aminoglycosides.

En résumé, la surveillance régulière de la néphrotoxicité ou de l'ototoxicité chez les patients recevant de la tobramycine inhalée ne semble pas justifiée. Toutefois, il semble prudent d'exercer une surveillance auprès de certains patients, notamment ceux qui sont atteints d'un trouble rénal préexistant associé à une dysfonction auditive, ceux qui prennent d'autres agents ayant un potentiel de cotoxicité, ceux qui sont atteints d'une maladie qui expose à la néphrotoxicité ou à l'ototoxicité, et ceux qui ont été grandement exposés à cette classe d'antibiotiques antérieurement. Il n'existe pas de données pour établir les risques de la tobramycine en aérosol en cas de grossesse.

3. Risque de bronchoconstriction entraîné par l'utilisation d'antibiotiques en aérosol

On s'est préoccupé des risques de gêne respiratoire ou de bronchospasme entraînés tant par la tobramycine que par la colistine. Comme on a montré que les patients atteints d'asthme ou d'hyperactivité des voies respiratoires sont susceptibles de présenter un bronchospasme après l'inhalation d'agents hypertoniques, la question du rôle joué par la présence concomitante d'asthme et de fibrose kystique dans l'apparition d'un bronchospasme s'est posée. Les préparations mises au point pour usage intraveineux contiennent des agents de conservation comme le phénol et le dioxyde de soufre. Dans des études récentes, on a utilisé des préparations de tobramycine sans agent de conservation, qui pourraient avoir un moindre effet d'irritation bronchique.

En 2002, Alothman et coll. (23) ont évalué des patients FK qui présentaient une hyperactivité des voies respiratoires au moment des exercices de spirométrie ou qui avaient des antécédents personnels ou familiaux d'asthme. Les chercheurs ont constaté que les deux groupes répondaient de manière différente à l'administration de 300 mg de tobramycine sans agent de conservation. Ils ont comparé les résultats obtenus à ceux de patients FK qui ne répondaient pas aux bronchodilatateurs et qui n'avaient pas d'antécédents personnels ou familiaux d'asthme. Dans ce dernier groupe à « faible risque », il s'est produit une chute de 12 ± 9 % du VEMS suivant l'inhalation de la préparation avec agent de conservation, mais seulement une baisse de 4 ± 5 % après l'inhalation de la préparation sans agent de conservation. Comme la dose de tobramycine administrée était différente, on en est venu à supposer que les différences étaient attribuables aux excipients non antibiotiques de la solution plutôt qu'à la molécule de tobramycine elle-même. Il est intéressant de savoir que chez les patients du groupe qu'on supposait exposé à un risque élevé de contracter un bronchospasme, la chute du VEMS a été identique pour les deux préparations, soit 17 ± 13 % pour la préparation intraveineuse et 16 ± 12 % pour la préparation sans agent de conservation. Dans tous les cas, le degré de bronchospasme a été inversé par l'administration de bronchodilatateurs avant ou après l'inhalation de tobramycine.

En ce qui a trait à la colistine, le même groupe (50) a réalisé une étude de conception similaire pour comparer le degré de bronchospasme à la suite de l'inhalation d'une dose de charge de 75 mg de colistine au degré de bronchospasme ultérieur à l'inhalation d'une solution saline placebo de même osmolarité. Chez les patients « à tendance asthmatique », on a constaté de nouveau une baisse accrue du VEMS après inhalation de colistine par rapport au groupe placebo. Dans tous les cas, on a rapidement dissipé le bronchospasme par l'utilisation de bronchodilatateurs. Il semble que les agents de conservation présents dans les préparations de tobramycine jouent un rôle dans la bronchoconstriction, et que la colistine elle-même peut provoquer une légère bronchoconstriction. Il faut cependant signaler que l'un des patients du groupe à « faible risque » a présenté une chute du VEMS de 44 % suivant l'inhalation de la tobramycine sans agent de conservation, si bien qu'on peut conclure que le bronchospasme pourrait apparaître inopinément, peu importe la préparation et la présence ou l'absence du risque inhérent de présenter un bronchospasme. Par ailleurs, même si le risque de présenter un bronchospasme semble être relativement faible, il est préférable que la première dose d'antibiotique en aérosol soit administrée en milieu clinique, où l'on peut idéalement donner les traitements de spirométrie avant et après l'administration de l'antibiotique et où le personnel est en mesure de donner les soins appropriés advenant un effet indésirable.

Dans de nombreux centres, on a réussi à réduire le bronchospasme en mélangeant la préparation intraveineuse de tobramycine à du salbutamol. Le salbutamol ne modifie pas l'activité de la tobramycine (35); il est même possible que l'agent de conservation présent dans la solution respiratoire VentolinTM, soit le chlorure de benzalkonium, abaisse la tension de surface de la solution et améliore ainsi le rendement du nébuliseur (51). Par contre, on ne recommande pas d'ajouter des bronchodilatateurs à la préparation de tobramycine sans agent de conservation (52), et on a signalé des problèmes liés à l'addition de salbutamol à la colistine. (53). Enfin, des rapports de recherche clinique indiquent que les patients n'ayant généralement pas de problèmes à inhaler de la tobramycine pourraient présenter de la toux et des bronchospasmes, ainsi qu'une infection virale intercurrente.

4. Risques potentiels des antibiotiques en aérosol pour les autres patients, les membres de la famille et les travailleurs de la santé

On s'est grandement préoccupé du fait que l'utilisation d'antibiotiques en aérosol serait potentiellement dangereuse pour l'environnement, tant à la maison qu'à l'hôpital. Il s'agit de craintes tout à fait légitimes en ce qui concerne l'emploi d'anciennes préparations de tobramycine contenant des agents de conservation, car un bronchospasme pourrait théoriquement survenir chez les membres asthmatiques de la famille du patient, chez ses amis ou chez les travailleurs de la santé, s'ils sont exposés à des préparations d'antibiotiques en aérosol contenant des agents de conservation. En outre, il y a la possibilité que les bactéries présentes dans l'environnement et qui sont exposées à ces agents acquièrent une résistance et provoquent ultérieurement des infections problématiques. Il existe toutefois peu de données publiées pour étayer cette probabilité. À la connaissance du comité, il n'existe aucun rapport relatif à une réaction anaphylactique causée par un antibiotique en aérosol, mais le comité recommande tout de même certaines précautions.

On peut réduire au minimum la contamination environnementale et l'exposition des autres personnes en portant une attention particulière à la posologie et à la nébulisation. Comme nous l'avons vu précédemment, les différents appareils nébuliseurs et compresseurs propulsent diverses quantités d'aérosol et jouent donc un rôle dans la question

environnementale. Il faut administrer l'aérosol dans un endroit bien aéré pour atténuer les risques potentiels de danger environnemental.

La question de l'apparition des bronchospasmes et de la résistance des bactéries de l'environnement dépend en partie des dispositifs utilisés. Le comité recommande d'utiliser un nébuliseur à activation respiratoire ou des filtres expiratoires dans le milieu hospitalier. Chaque centre hospitalier devrait établir ses propres règlements à cet égard.

B. Colistine

On a signalé de nombreuses réactions indésirables induites par l'administration parentérale de colistine, notamment les nausées et les vomissements, la neurotoxicité (paresthésies, faiblesse musculaire, altération de l'état de conscience) et la néphrotoxicité. Malgré le fait que la colistine en aérosol a été utilisée durant plus de vingt ans chez les patients atteints de FK, il existe peu de données relatives à l'évaluation des effets indésirables, sauf celles qui portent sur le bronchospasme et qu'on vient de décrire. Les données disponibles donnent à penser que l'administration par aérosol de cette forme d'antibiotique serait bien tolérée. (12, 54). Après avoir exposé des sujets à de la colistine nébulisée à raison de 80 mg deux fois par jour pendant quatre semaines, Hodson et ses collègues (54) n'ont constaté aucun changement clinique significatif de la fonction rénale ni de neurotoxicité patente.

C. Bêta-lactamines

Il y a insuffisance de données dans la documentation scientifique pour caractériser les risques des antibiotiques bêta-lactamines pour des patients FK ou pour des cohortes de sujets atteints d'autres maladies. L'administration d'azlocilline (55) et de ceftazidime (56) a semblé être bien tolérée. Toutefois, le nombre de sujets traités était peu élevé et l'exposition aux médicaments a été de courte durée. Dans une étude de phase II réalisée auprès de 105 sujets FK, on a signalé l'innocuité de la formulation en poudre d'aztréoname (un monobactame) chez les patients FK traités, le groupe placebo ayant présenté un profil de réactions indésirables similaire. Par contre, les patients choisis de façon aléatoire pour recevoir 225 mg deux fois par jour ont présenté un taux accru d'enrouement de la voix par rapport à ceux qui recevaient le médicament à raison de 75 mg deux fois par jour (25). Dans une étude de phase III actuellement en cours, on se penche aussi sur les questions d'innocuité et d'efficacité en utilisant 75 mg du même médicament deux fois par jour. Comme des réactions allergiques pourraient potentiellement survenir chez des patients et d'autres personnes exposées à l'air ambiant au moment de la pulvérisation par aérosol de bêta-lactamines, on a raison de signaler les dangers de l'utilisation à grande échelle de ces agents. Mais pour le moment, il y a en général un manque de données sur les patients et d'études comparatives relativement aux bêta-lactamines.

Section 6. Lutte contre l'infection – Entretien du matériel d'inhalothérapie

Au cours des dernières années, on a manifesté beaucoup d'intérêt à l'égard de la lutte contre l'infection chez les personnes atteintes de FK. Il y a eu également des recommandations émises récemment afin de diminuer l'acquisition d'agents potentiellement pathogènes provenant d'un autre patient, du milieu de soins ou du matériel d'inhalothérapie contaminés (57). La transmission d'agents pathogènes par le matériel d'inhalothérapie peut être attribuable au dispositif lui-même, à une transmission de patient à patient par l'entremise d'un dispositif contaminé ou, chez un même patient, à la propagation aux voies respiratoires d'un agent infectieux venant d'un autre endroit de l'organisme.

Jusqu'à maintenant, on n'a pas publié de rapports à propos de patients FK qui auraient contracté des infections à la suite de l'utilisation de matériel d'inhalothérapie à domicile. Toutefois, plusieurs preuves circonstanciées donnent à penser que l'utilisation à domicile d'un appareil d'inhalothérapie contaminé peut jouer un rôle dans l'acquisition d'agents potentiellement pathogènes chez les patients atteints de FK (58). [1] Les mauvaises techniques de nettoyage et la contamination par les bactéries pathogènes (par exemple, *P. aeruginosa*) des nébuliseurs utilisés à domicile ont été documentées (59, 60, 61, 62). [2] Dans une étude de dépistage réalisée auprès de nouveau-nés, l'utilisation de médicaments en aérosol a été associée à l'acquisition précoce de *P. aeruginosa* (63). [3] Le nettoyage et le séchage du matériel d'inhalothérapie domiciliaire après chaque traitement réduisent les risques d'acquérir le complexe *B. cepacia* (64). [4] Les enfants d'une même famille qui partagent un même matériel d'inhalothérapie sont plus susceptibles de contracter le complexe *B. cepacia* (65). [5] L'eau du robinet peut contenir des mycobactéries non tuberculeuses, des champignons et des moisissures, et *Pseudomonas* ou *Aeromonas* spp. On peut contaminer un nébuliseur en le rinçant ou en l'emplissant avec de l'eau du robinet (66, 67, 68, 69). [6] De même, la flore oropharyngée peut contaminer le nébuliseur et être transmise au système respiratoire inférieur par l'entremise de l'aérosol. [7] On a associé l'apparition d'une pneumonie chez des patients non atteints de FK à une contamination bactérienne par des fioles de médicaments multidoses en raison d'aérosols produits par des nébuliseurs de série portables de petit volume (57, 58). Par conséquent, le nettoyage et la désinfection du matériel d'inhalothérapie réutilisable, y compris les nébuliseurs utilisés à domicile, pourraient prévenir les infections chez les patients FK.

Il faut nettoyer et désinfecter les nébuliseurs utilisés à domicile en suivant les étapes que voici :

Étape 1 : Nettoyage – Il faut bien nettoyer le matériel au complet avant la désinfection afin de retirer tous les résidus organiques et non organiques. Des études expérimentales ont montré que l'eau chaude et le savon ont permis de se débarrasser de la plupart des bactéries qu'on avait inoculées expérimentalement dans les nébuliseurs (65). Comme il est plus difficile de se débarrasser des matières séchées ou collées, la désinfection ou la stérilisation peuvent se révéler moins efficaces, ou même inefficaces, si le matériel n'est pas nettoyé auparavant (70, 71).

Étape 2 : Désinfection – Après le nettoyage, on peut désinfecter le nébuliseur (si le fabricant le permet) avec l'une des différentes méthodes décrites dans le tableau 3. L'acide acétique (vinaigre) détruit *P. aeruginosa*, mais son action n'est pas efficace contre quelques bactéries à

gram positif (par ex., *S. aureus*) et contre quelques bactéries à gram négatif (par ex. *Escherichia coli*); il n'est plus recommandé pour désinfecter les nébuliseurs (72, 73).

Étape 3 : Rinçage – Après la désinfection, il faut rincer le matériel avec de l'eau stérile ou de l'eau filtrée de manière appropriée. À domicile, on peut stériliser l'eau en la faisant bouillir pendant cinq minutes. L'eau passée à travers un filtre de 0,2 micron pour retirer les bactéries est acceptable, mais un tel système de filtration n'est pas facilement disponible pour la maison et il doit être entretenu selon les recommandations du fabricant. Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'eau du robinet peut être contaminée par des agents potentiellement pathogènes. En outre, le complexe *B. cepacia* peut contaminer l'eau distillée au cours du processus de fabrication, étant donné que les règlements appliqués à la préparation d'eau distillée ne visent qu'à prévenir la contamination par des bactéries coliformes (par ex., *E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter* spp.) (74).

Tableau 3 : Méthodes efficaces pour désinfecter le matériel d'inhalothérapie à domicile

Méthode de désinfection*	Durée recommandée	Remarques**
➤ Plonger dans l'eau bouillante	5 minutes	Si on met le matériel dans de l'eau bouillante, on peut omettre l'étape du rinçage. Pour obtenir cette température, il peut être nécessaire de modifier le réglage du lave-vaisselle.
OU ➤ Laver au lave-vaisselle au cycle standard	30 minutes La température doit être supérieure à 158°F (70°C)	
OU ➤ Placer dans un four à micro-ondes (2,45 Ghz)	5 minutes	

* Si le fabricant le permet.

**L'immersion dans l'une des solutions suivantes peut être acceptable :

- dilution 1:50 d'hypochlorite de sodium (javellisant maison) dont la concentration initiale varie entre 5,25 % et 6,15 %
- alcool éthylique ou isopropylique à concentration entre 70 % et 90 %
- peroxyde d'hydrogène à 3 %

Il faut être prudent si l'on garde ces produits chimiques dans une cuisine, en particulier si de jeunes enfants résident dans la maison. En outre, les désinfectants pourraient être inhalés si le nébuliseur n'est pas bien rincé.

Étape 4 : Laissez sécher le matériel à l'air après la désinfection afin de prévenir la croissance des microbes.

Étape 5 : Manipulation des fioles de médicaments – Il faut toujours utiliser de préférence des fioles unidoses. Si les fioles multidoses sont les seules disponibles, il faut suivre les

recommandations du fabricant pour préparer le médicament et pour manipuler et entreposer les fioles afin d'en éviter la contamination.

Le personnel du *Children's Hospital* de Denver a testé toutes les méthodes potentielles de désinfection sur une grande variété de nébuliseurs afin de déterminer lesquelles sont sécuritaires et ne perturbent pas l'intégrité des composants :

<http://www.thechildrenshospital.org/Professionals/clinicalservices/detail.cfm?RecordID=1071>

(Dernière consultation le 16 janvier 2006).

En résumé, les cliniques de FK devraient promouvoir l'utilisation de protocoles standardisés pour nettoyer, désinfecter et sécher le matériel d'inhalothérapie dont on se sert dans les milieux de soins de santé. On devrait également prodiguer de l'enseignement régulièrement aux patients et à leur famille sur l'entretien adéquat du matériel à domicile. Il faut nettoyer les nébuliseurs après chaque traitement.

Section 7. Traitement des agents pathogènes émergents

L'utilisation accrue des antibiotiques en aérosol chez les patients FK a entraîné une préoccupation supplémentaire à l'égard de la sécurité, soit la surinfection par des agents pathogènes résistants aux agents en aérosol (75). Les agents pathogènes en puissance sont notamment les organismes à gram positif, comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les organismes à gram négatif, comme le complexe *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ou d'autres bacilles à gram négatif ne fermentant pas le lactose (par ex., *Pseudomonas non aeruginosa*), les moisissures, comme *Aspergillus* ou *Scedosporium* spp., ou les mycobactéries non tuberculeuses.

Dans l'étude de 24 semaines sur la TSI réalisée aux États-Unis, les chercheurs ont évalué la proportion relative de pathogènes émergents en traitement, soit des organismes intrinsèquement résistants, isolés dans le groupe traité à la tobramycine et dans le groupe placebo (76). Les chercheurs ont évalué l'isolation intermittente (définie comme l'isolation d'un organisme au moins une fois au cours de la période allant de la semaine 2 à la semaine 24) par rapport à l'isolation persistante (définie comme l'isolation aux semaines 16, 20 et 24) des organismes émergents. Fait intéressant, on a constaté une isolation intermittente de *S. maltophilia* chez davantage de sujets du groupe placebo que dans le groupe traité à la tobramycine (Tableau 4). L'analyse additionnelle d'un sous-groupe de sujets ayant des cultures positives pour *S. maltophilia* a montré que l'administration d'une quinolone par voie orale (RRA de 2,7 – I.C. à 95 % entre 1,5 et 5,1, $p = 0,0015$) et l'isolement de *S. maltophilia* préalable au traitement (RRA de 8,8 – I.C. à 95 % entre 14,4 et 17,1, $p < 0,0001$), mais non pas le groupe expérimental (RRA de 1,02 – I.C. à 95 % entre 0,6 et 1,7, $p = 0,95$), étaient prédictifs de l'isolement de *S. maltophilia* au cours de l'essai sur la TSI (77). Les pathogènes *Aspergillus* spp. ont été plus facilement isolés chez les sujets traités à la tobramycine que chez ceux qui recevaient du placebo (Tableau 4). Cependant, on n'a pas signalé de cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique ou de pneumonie à *Aspergillus*.

Tableau 4 : Traitement des organismes émergents au cours de l'essai sur la TSI

Organisme	Tobramycine	Placebo
Complexe <i>Burkholderia cepacia</i> *	0,8 % (2/258)	4,8 % (3/262)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> *	15,8 % (41/258)	22,1 % (58/262)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> *	7,8 % (20/258)	9,5 % (25/262)
<i>Aspergillus</i> spp.**	21,9 % (43/196)	10,4 % (20/193)

* Intermittent et persistant

** $p=0,001$

Dans l'étude effectuée au Royaume-Uni pour comparer la tobramycine inhalée et la colistine inhalée, on n'a pas remarqué de résurgence d'organismes à gram négatif dans aucun des groupes étudiés au cours des quatre semaines d'essai expérimental (78). Toutefois, il s'est produit une isolation accrue de *Aspergillus* spp., mais les résultats ont été semblables à ceux notés dans l'essai réalisé aux États-Unis, et il n'y avait pas d'augmentation associée de cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Aucune des études publiées jusqu'à présent n'a évalué la surinfection à SARM, à *Scedosporium* spp. ou aux mytocondries non tuberculeuses.

En résumé, la surinfection par des organismes intrinsèquement résistants apparaît à une certaine fréquence mais ne semble pas être associée à une détérioration clinique. Cependant, les études menées jusqu'à maintenant ont été relativement de courte durée. Il faudrait réaliser des cultures des voies respiratoires chez les patients FK recevant des antibiotiques en aérosol conformément à la norme de soins usuelle.

Recommandations :

(voir l'Annexe 1 pour le système de classement) :

1. On devrait envisager l'utilisation de TSI en inhalation (TOBI[®]) chez les personnes FK infectées par PA en vue d'un traitement de suppression durable. La décision doit se prendre sur une base individuelle.
(Catégorie A; Classe I).
2. On devrait envisager l'utilisation de NIT en inhalation chez les personnes FK infectées par PA en vue d'un traitement de suppression durable. La décision doit se prendre sur une base individuelle. **(Catégorie A; Classe II).**
3. On pourrait envisager d'utiliser la colistine comme traitement de remplacement chez les personnes FK infectées par PA en vue d'un traitement de suppression durable.
(Catégorie B; Classe II).
4. Chez les personnes qui ont contracté PA pour la première fois, on pourrait adopter des stratégies de traitement de suppression comprenant la NIT, la TSI et la colistine.
(Catégorie B; Classe II).
5. Il est préférable d'utiliser des appareils d'administration hautement efficaces pour réduire le temps de traitement et accroître le dépôt pulmonaire.
(Catégorie A; Classe II).
6. L'équipe de soins FK doit prodiguer régulièrement aux patients de l'enseignement sur les méthodes appropriées de nettoyage, de désinfection et de séchage de leur nébuliseur. Il faut surveiller la fidélité aux recommandations émises. Les nébuliseurs ne doivent pas être partagés. Les nébuliseurs à usage unique ne doivent pas être réutilisés. **(Catégorie B; Classe II).**
7. En cas d'évidence clinique ou de résultats de laboratoire probants de bronchospasme, on pourrait envisager un traitement préalable avec des bronchodilatateurs bêta-2 OU un traitement concomitant de NIT et de salbutamol. **(Catégorie A; Classe I).**
8. On devrait surveiller dans un milieu clinique les personnes qui reçoivent la première dose d'un antibiotique en aérosol, en raison du risque de bronchospasme. Il faudrait porter attention à l'évaluation de la fonction pulmonaire (spirométrie) avant et après la première dose de traitement. **(Catégorie B; Classe II).**
9. La surveillance régulière des taux sériques chez les patients ayant une fonction rénale normale n'est pas indiquée. **(Catégorie A; Classe I).**
10. On peut envisager de surveiller les taux sériques en cas de grossesse, de diabète ou de maladie rénale. **(Catégorie C; Classe III).**
11. La surveillance régulière de l'ototoxicité n'est pas indiquée. Veuillez noter que cette recommandation ne s'applique pas aux aminoglycosides intraveineux. **(Catégorie A; Classe I).**

Annexe I – Méthode de classement basée sur des données probantes

Les recommandations émises dans le présent énoncé ont été classées en cinq catégories (de A à E) pour déterminer la valeur de l'attestation, qu'elle soit pour ou contre une recommandation, et en trois classes (de I à III) pour décrire la qualité des études sur lesquelles sont basées les recommandations (Tableau 1). Cette méthode de classement est basée sur des directives publiées au préalable en vue de définir les lignes directrices pour la pratique en milieu clinique. La modification suivante a été apportée à la présente méthode de classement : dans la catégorie C, le terme « insuffisant » remplace le terme « faible ».

La description de la valeur de chaque recommandation et la détermination de la qualité de l'attestation sur laquelle la recommandation est fondée feront en sorte que le lecteur sera mieux outillé pour appliquer les recommandations sur une base individuelle.

Tableau 1	
Valeur et qualité de l'attestation des recommandations	
Catégories pour évaluer la valeur de chaque recommandation	
CATÉGORIE	DÉFINITION
A	Bons éléments d'attestation pour appuyer une recommandation.
B	Données probantes modérées pour appuyer une recommandation.
C	Insuffisance de données probantes pour appuyer ou rejeter une recommandation.
Catégories pour évaluer la qualité des données probantes sur lesquelles sont fondées les recommandations	
CLASSE	DÉFINITION
I	L'attestation est basée sur au moins un essai hasardeux et comparatif réalisé de façon appropriée.
II	L'attestation est basée sur au moins un essai clinique parfaitement défini, à partir d'études analytiques de cas-témoin ou de cohortes, provenant de préférence de plus d'un centre, de séries multiples à la durée ou de résultats inhabituels d'expériences non contrôlées.
III	L'attestation est basée sur l'opinion d'experts émérites à partir de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts.

Annexe II – Choix des antibiotiques en aérosol actuellement sur le marché

Choix d'antibiotiques :

Préparations pour aérosol

A. Aminoglycosides :

1. Sulfate de tobramycine

- i) Nom commercial : Nebcin[®] (Eli Lilly Canada Inc.)
Présentation : IV : fiole de 20 mg/2 ml et de 80 mg/2 ml
Agents de conservation : Phénol et bisulfite de sodium
Posologie : Enfants : 80 à 160 mg deux ou trois fois par jour
Adultes : 80 à 160 mg deux ou trois fois par jour

- ii) Nom commercial : Tobramycine sans agent de conservation (PF) (Sabex)
Présentation : Fiole de 80 mg/2 ml
Agent de conservation : Bisulphate de sodium
Posologie : 80 à 160 mg deux fois par jour

- iii) Nom commercial : TOBI[®] (Chiron)
Présentation : Préparation pour aérosol : ampoule de 300 mg/5ml
Agent de conservation : Aucun
Posologie : 300 mg deux fois par jour

2. Sulfate d'amikacine

- Nom commercial : Amikin[®] (Bristol)
Présentation : IV : fiole de 500 mg/2 ml
Agent de conservation : Bisulphite de sodium
Posologie : Enfants : 250 mg deux fois par jour
Adultes : 250 à 500 mg deux fois par jour

B. Colistine (colistiméthate sodique) :

- Nom commercial : Coly-Mycin[™] M Parenteral (ERFA Canada Inc.)
Présentation : Poudre pour aérosol : 150 mg/2 ml après reconstitution
Agent de conservation : Aucun
Posologie : 25 à 150 mg deux ou trois fois par jour

C. Produits en préparation : phases 1 et 2

- Poudre sèche et nouvelles formulations pour dispositifs : tobramycine, amikacine liposomale

Annexe III - Compresseurs

Les patients qui ont reçu une ordonnance de médicaments inhalés devant être nébulisés, ou leur famille, devraient consulter un physiothérapeute ou un inhalothérapeute.

Il existe différents modèles de compresseurs, mais les personnes atteintes de fibrose kystique devraient acheter un compresseur qui est durable et qui permettra d'administrer des médicaments dans les délais voulus, car bon nombre d'entre elles se serviront de leur compresseur deux ou trois fois par jour. Les compresseurs pouvant fonctionner à piles augmentent dans la plupart des cas le temps de nébulisation, doivent être réparés tôt ou tard et ont une garantie de courte durée. On ne devrait utiliser ces appareils qu'à court terme, par exemple pour le camping, car l'accès aux prises de courant peut être difficile, ou si on prévoit aller en Europe, car quelques compresseurs fonctionnant à piles sont munis d'un adaptateur secteur multivoltage utilisant une source d'énergie de 100 à 240 V.

Le Pari Ultra Pro Neb est un modèle de compresseur très populaire à rendement élevé. Il est manufacturé par le même fabricant que le nébuliseur à activation respiratoire Pari LC Star (qui est fourni avec le compresseur); ce compresseur est pourvu d'un endroit pour placer le nébuliseur lorsqu'on prépare les médicaments. Le filtre n'est pas fermé par un capuchon, ce qui en facilite l'examen, et il peut durer jusqu'à 500 heures. En cas d'utilisation avec les nébuliseurs Pari LC Jet Plus ou Paris LC Star, le Pro Neb présente l'avantage de comprendre un espace prévu pour placer le nébuliseur, ce qui prévient les pertes accidentelles de liquide.

Rendement du compresseur (Pari Pro Neb)

Pression maximale du compresseur – 45 psi (3 bar)
Débit maximal du compresseur – 12 litres/minute
Pression d'utilisation du compresseur – 22 psi (1,5 bar)
Débit d'utilisation du compresseur avec les nébuliseurs Pari – 4,2 litres/minute
Alimentation – 120 V a.c., 60 Hz, 1,6 A
Puissance – 98 W @ 22 psi
Poids – 4 lb

Le compresseur DeVilbiss PulmoAide est un ancien modèle possédant des caractéristiques de fonctionnement semblables.

(DeVilbiss Pulmo- Aide)

Pression maximale du compresseur – 30 psi (3 bar) ou davantage
Débit maximal du compresseur – 9 litres/minute
Pression d'utilisation du compresseur – 12 à 18 psi
Débit d'utilisation du compresseur avec les nébuliseurs DeVilbiss – 5,5 litres/minute
Alimentation – 115 V a.c., 60 Hz, 1,3 A
Puissance – 90 W @ 22 psi
Poids – 7,1 lb

Si le patient prévoit acheter un modèle différent de compresseur, on doit en évaluer les caractéristiques pour s'assurer qu'il est comparable aux modèles présentés ci-dessus. Le débit d'entraînement du nébuliseur est un paramètre clé qui ne peut pas toujours être

défini facilement. La pression maximale (sans débit) et le débit maximal (sans nébuliseur) sont de peu d'importance.

Fournisseurs de matériel médical

Nombre de fournisseurs de matériel médical offrent des compresseurs. Les grandes entreprises Vital Aire et Medigas possèdent des succursales d'un bout à l'autre du Canada; il faut cependant s'assurer de trouver un fournisseur à proximité du domicile ou du lieu de travail du patient pour que ce dernier puisse facilement s'approvisionner en fournitures.

Financement

Des fonds provinciaux sont souvent alloués à ce genre d'équipement; le physiothérapeute ou l'inhalothérapeute peuvent aider le patient en lui faisant remplir les formulaires appropriés avant qu'il n'aille acheter le matériel.

Les patients assurés par un tiers payeur peuvent avoir droit à un remboursement, mais ils devront peut-être obtenir une ordonnance médicale avant de soumettre leur demande.

Tous nos remerciements à Jennifer Agnew, physiothérapeute à The Hospital for Sick Children pour la présente annexe.

Annexe IV – Bibliographie

1. Hoiby N. « *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas cepacia*, and *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis », *Chest*, août 1988, 94(2 Suppl):97S-103S.
2. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. « Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1^{er} avril 2002, 165(7):904-10.
3. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML. « Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis » *JAMA*, 2 février 2005, 293(5):581-8.
4. Weber A, Smith A, Williams-Warren J, Ramsey B, Covert DS. « Nebulizer delivery of tobramycin to the lower respiratory tract. », *Pediatric Pulmonology*, mai 1994, 17(5):331-9.
5. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. « Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa* », *Pediatric Pulmonology*, 1989, 7(1):42-8.
6. Steinkamp G, Tummler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Doring G, et al. « Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis », *Pediatric Pulmonology*, 1989, 6(2):91-8.
7. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. « Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis », *New England Journal of Medicine*, 17 juin 1993, 328(24):1740-6.
8. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. « Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group », *New England Journal of Medicine*, 7 janvier 1999, 340(1):23-30.
10. Moss RB. « Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis », *Chest*, janvier 2002, 121(1):55-63.
11. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. « Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease », *Pediatric Pulmonology*, octobre 2004, 38(4):314-20.
12. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. « Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, juin 1987, 19(6):831-8.

13. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. « Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis », *Pediatric Pulmonology*, mai 1997, 23(5):330-5.
14. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. « Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment », *Lancet*, 21 septembre 1991, 338(8769):725-6.
15. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. « Nebulised colomycin for early *pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis », *Lancet*, 13 avril 1985, 1(8433):865.
16. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. « Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis », *Pediatric Pulmonology*, février 1998, 25(2):88-92.
17. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. « Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis », *Lancet*, 22 septembre 2001, 358(9286):983-4.
18. Griese M, Muller I, Reinhardt D. « Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis », *European Journal of Medical Research*, 21 février 2002, 7(2):79-80.
19. Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahimi N, et al. « Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization », *Pediatric Pulmonology*, octobre 2001, 32(4):288-92.
20. Stephens D, Garey N, Isles A, Levison H, Gold R. « Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis », *Pediatric Infectious Disease*, mai 1983, 2(3):209-11.
21. Cooper DM, Harris M, Mitchell I. « Comparison of intravenous and inhalation antibiotic therapy in acute pulmonary deterioration in cystic fibrosis », *American Review of Respiratory Disease*, 131, A242, 1985.
22. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. « Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis », *Journal of Pediatrics*, octobre 1987, 111(4):599-605.
23. Alouthman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey ML, Coates AL. « Evaluation of bronchial constriction in cystic fibrosis children after inhaling two different preparations of tobramycin », *Chest*, 2002, 122:930-934.
24. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B. « Cystic Fibrosis Therapeutics Development

Network Study Group. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 15 mars 2003, 167(6):841-9.

25. Burns JL, Stapp J, Loflandt D. « Aztreonam Inhalation Phase II Study Group. Microbiology results from a phase 2 clinical study of aztreonam lysinate for inhalation (AI): a new inhaled antibiotic to treat CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) [Abs.] », *Journal of Cystic Fibrosis* 4, 2005, S34-S58.
26. Presse Portal. « Corus Pharma Aztreonam Data to Be Presented at European Cystic Fibrosis Society Conference ». Adresse Web : <http://www.presseportal.de/story.htx?nr=690842>
Dernier accès : 21 mars 2006.
27. Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, Burns JL, Stapp JR, Clausen CR, Tanaka SK. « Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis », *Antimicrob Ag Chemo*, 1999, 43:2877-2880.
28. Jo JTH, Brinkman FSL, Hancock REW. « Aminoglycoside efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: involvement of novel outer membrane proteins », *Antimicrob Ag Chemo*, 2003, 47:1101-1111.
29. Hoiby N, Johansen HK, Moser C, Song Z, Ciofu O, Kharazmi A. « *Pseudomonas aeruginosa* and the in vitro and in vivo biofilm mode of growth », *Microbes and Infection*, 2001, 3:23-35.
30. Mah TC, O'Toole GA. « Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents », *Trends in Microbiology*, 2001; 9:34-39.
31. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed., Ed. PR Murray, EJ Baron, JH Jorgensen, MA Tenover, and RH Tenover. ASM Press, Washington DC, 2003.
32. Hodson ME, Gallagher CG. « New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, 2002, 1:S199-202.
33. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, et al. « The influence of age on aerosol disposition in children with cystic fibrosis », *European Respiratory Journal*, 1994, 7:2185-2191.
34. Leung K, Louca E, Coates AL. « Comparison of breath actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency », *Chest*, 2004, 26:1619-1627.
35. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, et al. « The choice of jet nebulizer, nebulizing flow and the addition of Ventolin Respiratory Solution affects tobramycin aerosols used in cystic fibrosis », *Chest*, 1997, 111:1206-1212.
36. Coates AL, MacNeish CF, Lands LC, et al. « A comparison of the availability of tobramycin for inhalation from vented versus unvented nebulizers », *Chest*, 1998, 113:951-956.

37. Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. « Quantitative deposition of aerosolized gentamycin in cystic fibrosis », *American Review of Respiratory Disease*, 1987, 136:1445-1449.
38. Coates AL, MacNeish CF, Dinh L, et al. « Accounting for radioactivity before and after nebulization of tobramycin to ensure accuracy of quantification of lung deposition », *Journal of Aerosol Medicine*, 2000, 13:169-178.
39. Katz SL, Ho SL, Coates AL. « Nebulizer choice for treatment of cystic fibrosis patients with inhaled colistin », *Chest*, 2001, 119:250-255.
40. Ho SL, Kwong WTJ, Coates AL. « Evaluation of four breath-enhanced nebulizers for home use », *Journal of Aerosol Medicine*, 2001, 14: 467-475.
41. Janssens HM, Jongste JC, Fokkens WJ, et al. « The Sophia anatomical infant nose-throat (Saint) model: A valuable tool to study aerosol deposition in infants », *Journal of Aerosol Medicine*, 2001, 14:433-441.
42. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, et al. « Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis », *Chest*, 2002, 122:219-226.
43. Coates AL, MacNeish CF, Allen PD, et al. « Do sinusoidal models of respiration accurately reflect the respiratory events of cystic fibrosis patients breathing on nebulizers? », *Journal of Aerosol Medicine*, 1999, 12:265-273.
44. Rosenfeld, et al. « Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis », *Journal of Pediatrics*, 2001, 139:572-577.
45. Shaw PK, et al. « Aerosolized tobramycin pharmacokinetics in cystic fibrosis patients », *Journal of Pediatric Pharmacy Practice*, 1997, 2:23-26.
46. Eisenberg J, et al. « A comparison of peak sputum tobramycin concentrations in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems », *Chest*, 1997, 111:955-962.
47. Moss RB. « Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients », *Chest*, 2001, 120:107S-113S.
49. Hoffman, et al. « Acute renal failure in cystic fibrosis: Association with inhaled tobramycin therapy », *Pediatric Pulmonology*, 2002, 34:375-377.
50. Steinkamp G, et al. « Long term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis », *Pediatric Pulmonology*, 1989, 6:91-98.
50. Alothman GA, Ho BL, Alsaadi MM, et al. « Bronchial constriction and inhaled colistin inhalation in cystic fibrosis », *Chest*, 2005, 127:522-529.

51. MacNeish CF, Meisner D, Thibert R, et al. « A comparison of pulmonary availability between Ventolin (albuterol) nebulers and Ventolin (albuterol) respirator solution », *Chest*, 1997, 111:204-208.
52. Campbell PWI, Saiman L. « Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis », *Chest*, 1999, 116:775-788.
53. Roberts GW, Badock NR, Jarvinen AO. « Cystic fibrosis inhalation therapy: Stability of a combined salbutamol/colistin solution », *Australian Journal of Pharmacy*, 1992, 22:378-380.
54. Hodson ME, et al. « A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis », *European Respiratory Journal*, 2002, 20:658-664.
55. Stroobant J, et al. « Effect of inhaled Azlocillin, Mistabron and combination therapy in children with cystic fibrosis », *Pediatric Research*, 1985, 19:1099.
56. Stead RJ, et al. « Nebulized ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa* », *British Journal of Diseases of the Chest*, 1987, 81:272-279.
57. Saiman, L. et Siegel J. for the consensus committee. « Infection Control Recommendations for Patients with Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-to-Patient Transmission », *Am J Infect Control and Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003, 24:S1-52.
58. Saiman, L., Siegel J. « Infection Control in cystic fibrosis », *Clinical Microbiology Reviews*, 2004, 17:57-71.
59. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, Kaufmann ME, and Pitt TL. « Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis », *Journal of Clinical Microbiology*, 1996, 34:584-587.
60. Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, et Nystrom. « Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients ». *Journal of Hospital Infection*, 1997; 36:201-207.
61. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, Levison H, and Ford-Jones EL. « *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment » *Journal of Pediatrics*, 1987, 111:212-216.
62. Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD, Krzewinski JW, and Burns JL. « Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? », *Journal of Hospital Infection*, 2001, 49:229-230.

63. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, Rock MJ, and Splaingard M. « Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis », *Pediatric Pulmonology*, 1998, 26:81-88.
64. Walsh NM, Casano AA, Manangan LP, Sinkowitz-Cochran RL, and Jarvis WR. « Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis », *Journal of Pediatrics*, 2002, 141:512-517.
65. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, White JW, Hardy KA, Gilligan PH, Morgan WM, Carson LA, Martone WJ, Jason JM, et al. « *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome », *Journal of Pediatrics*, 1985, 107:382-387.
66. Carson LA, Favero MS, Bond WW, and Petersen NJ. « Morphological, biochemical, and growth characteristics of *Pseudomonas cepacia* from distilled water », *Journal of Applied Microbiology*, 1973, 25:476-483.
67. « Centers for Disease Control. 1994. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia », *Respiratory Care*, 39:1191-1236.
68. Favero MS, Carson LA, Bond WW, and Petersen NJ. « *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals » *Science*, 1971, 173:836-838.
69. Hoffmann KK, Weber DJ, and Rutala WA. « Pseudo epidemic of *Rhodotorula rubra* in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy », *Infect Control HospEpidemiol*, 1989, 10:511-514.
70. Best M, Sattar SA, Springthorpe VS, and Kennedy ME. « Comparative mycobactericidal efficacy of chemical disinfectants in suspension and carrier tests », *Applied and Environmental Microbiology*, 1988, 54:2856-2858.
71. Merritt K, Hitchins VM, and Brown SA. « Safety and cleaning of medical materials and devices » *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000, 53:131-136.
72. Karapinar M, and Gonul SA. « Effects of sodium bicarbonate, vinegar, acetic and citric acids on growth and survival of *Yersinia enterocolitica* », *International Journal of Food Microbiology*, 1992, 16 :343-347.
73. Rutala WA, Barbee SL, Aguiar NC, Sobsey MD, and Weber DJ. « Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2000, 21:33-38.
74. Mangram A, and Jarvis WR. « Nosocomial *Burkholderia cepacia* outbreaks and pseudo-outbreaks », *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1996, 17:718-720.
75. Prober CG, Walson PD, Jones J and the Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs. « Technical Report: Precautions regarding the use of aerosolized

antibiotics », *Pediatrics*, 2000, 106(6). Adresse Web : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/6/e89>. Dernier accès : 16 janvier 2006.

76. Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM, et al. « Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis », *Journal of Infectious Disease*, 1999, 179:1190-1196.
77. Graff GR, and Burns JL. « Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis », *Chest*, 2002, 121:1754-1760.
78. Govan JRW. « Insights into cystic fibrosis microbiology from the European tobramycin trial in cystic fibrosis » *Journal of Cystic Fibrosis*, 2002, S203-208.