



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2003/209
Dooble

UNIVERSITE HENRI POINCARE- NANCY I

FACULTE DE PHARMACIE

2003

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

DE PHARMACIE SPECIALISEE

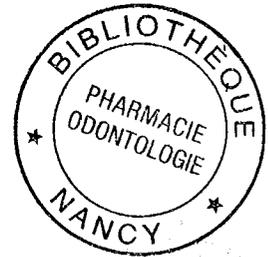
Présenté et soutenu publiquement

Le 17 décembre 2003

par

ATTIVI DAVID

Né le 25 novembre 1970



MISE EN PLACE D'UN PROJET D'ETUDE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ADMINISTREE PAR PERFUSION CONTINUE OU DISCONTINUE LORS DU TRAITEMENT D'EXACERBATIONS BRONCHIQUES AIGUES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS LA MUCOVISCIDOSE

DB 29426

Membres du Jury

Président :	Monsieur S. GIBAUD	Maître de Conférence
Juges :	Monsieur J-C. KOFFEL	Professeur
	Monsieur J-M. SIMON	Professeur
	Mademoiselle B. DEMORE	Praticien Hospitalier
Directeur de thèse :	Monsieur P. SCHEID	Praticien Hospitalier

BU PHARMA-ODONTOL



104 065 103 5



PPN 046392384

UNIVERSITE HENRI POINCARRE- NANCY I

FACULTE DE PHARMACIE

2003

MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

DE PHARMACIE SPECIALISEE

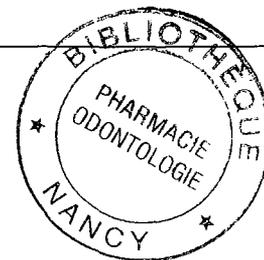
Présenté et soutenu publiquement

Le 17 décembre 2003

par

ATTIVI DAVID

Né le 25 novembre 1970



MISE EN PLACE D'UN PROJET D'ETUDE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ADMINISTREE PAR PERFUSION CONTINUE OU DISCONTINUE LORS DU TRAITEMENT D'EXACERBATIONS BRONCHIQUES AIGUES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS LA MUCOVISCIDOSE

03 29416

Membres du Jury

Président :	Monsieur S. GIBAUD	Maître de Conférence
Juges :	Monsieur J-C. KOFFEL	Professeur
	Monsieur J-M. SIMON	Professeur
	Mademoiselle B. DEMORE	Praticien Hospitalier
Directeur de thèse :	Monsieur P. SCHEID	Praticien Hospitalier

Membres du personnel enseignant 2003/2004

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

M. SCHWARTZBROD Louis

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
M.	LAMPRECHT Alf	Pharmacie galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre président de Jury,

Monsieur le Docteur Stéphane GIBAUD,
Maître de Conférence à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Praticien Hospitalier-Pharmacien- CHU Neufchâteau

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de le présider.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur SCHEID,
Praticien Hospitalier- Médecin Pneumologue- Service Pneumologie-CHU Nancy

Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir confié ce travail.

Vos qualités scientifiques et humaines suscitent notre profonde admiration.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

A nos juges,

Monsieur le Professeur KOFFEL,
Professeur de Pharmacochimie à la faculté de Pharmacie de Strasbourg,

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici toute notre reconnaissance pour nous avoir fait l'honneur d'accepter ce jugement de travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur SIMON,
Professeur de Droit Officiel et Législation Pharmaceutique à la faculté de Pharmacie de Nancy,
Vous avez accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Madame le Docteur DEMORE,
Praticien Hospitalier-Pharmacie Brabois Adulte-CHU Nancy

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur J-F. JEHL, Institut d'Antibiologie de Strasbourg

Vous avez accepté de participer à ce travail, c'est grâce à vous que le projet pourra s'inscrire dans une continuité

Veillez accepter nos sincères remerciements

A Madame M-A. HALLER, Monsieur P. VAILLANT et Monsieur O. MENARD,
Pneumologues

C'est avec joie que j'ai travaillé avec vous durant cette année, veuillez accepter mes sincères remerciements

Aux infirmières du service de Pneumologie, votre aide a été précieuse dans la réalisation de ce travail, veuillez accepter mes sincères remerciements

A mes parents
Je vous remercie de tout cœur

A Célia
Merci pour ta présence

Mes remerciements à Monsieur le Professeur MARTINET et à toutes les personnes du service de Pneumologie du CHU de Nancy ainsi qu'à Madame HOFFMAN et tout le personnel de la Pharmacie de l'Hôpital Brabois.

TABLE DES MATIERES



Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
<u>INTRODUCTION GENERALE</u>	10
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LA MUCOVISCIDOSE</u>	14
<u>I- EPIDEMIOLOGIE</u>	15
I-1-En France	15
I-2-CRCM-Adultes du CHU de Nancy	15
<u>II- DU GENE A LA PROTEINE DE LA MUCOVISCIDOSE</u>	16
II-1- <u>Le gène CFTR</u>	16
II-2- <u>La structure et la maturation de la protéine CFTR</u>	16
II-3- <u>Les fonctions de la protéine CFTR</u>	17
II-3-1-La protéine CFTR est un canal chlore	17
II-3-2-La régulation d'autres canaux échangeurs d'ions	17
II-4- <u>Les mutations du gène CFTR</u>	18
<u>III- LES MECANISMES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE</u>	21
III-1- <u>Le liquide de surface des voies aériennes</u>	21
III-1-1-L'hypothèse de la diminution du volume des sécrétions	21
III-1-2-L'hypothèse de l'élévation de la concentration de sodium dans les sécrétions bronchiques	22
III-1-3-L'activité antimicrobienne du liquide de surface bronchique	22
III-2- <u>L'infection des voies aériennes</u>	23
III-2-1-Les germes responsables	23
III-2-2-Facteurs de l'adhérence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
III-2-2-1-L'adhésion au mucus bronchique	23
III-2-2-2-Le rôle des pili bactériens	24
III-2-2-3-Adhérence bactérienne et mutations du gène CFTR	24
III-2-3-Destruction de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> par l'internalisation CFTR dépendante ?	24

<u>III-3-L'inflammation des voies aériennes</u>	25
III-3-1-L'inflammation est un événement précoce et persistant	25
III-3-2-L'inflammation du liquide de lavage bronchioloalvéolaire	25
III-3-3-Le couple polynucléaire neutrophile-interleukine-8	25
III-3-4-Le déséquilibre de la balance protéases/anti-protéases	25
III-3-5-La production de radicaux libres de l'oxygène	26
III-3-6-Le rôle de l'interleukine-10	26
<u>IV- SIGNES CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE</u>	27
<u>IV-1-Manifestations</u>	27
IV-1-1-Manifestations respiratoires	27
IV-1-1-1-Manifestations cliniques	27
IV-1-1-2-Evolution	27
IV-1-1-3-Signes radiologiques	28
IV-1-1-4-Explorations fonctionnelles respiratoires	28
IV-1-1-5-Examen bactériologique des crachats	28
IV-1-1-6-Complications respiratoires	29
IV-1-2-Manifestations digestives	29
IV-1-2-1-Insuffisance pancréatique externe	29
IV-1-2-2-Autres atteintes	29
IV-1-3-Diabète sucré	30
IV-1-4-Atteinte hépatobiliaire	30
IV-1-5-Autres manifestations	30
<u>V- DIAGNOSTIC</u>	30
<u>V-1-Test de la sueur</u>	30
<u>V-2-Différence de potentiel nasal</u>	31
<u>V-3-Etude du gène CFTR</u>	31
DEUXIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE	32
<hr/>	
<u>I- PRISE EN CHARGE DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE</u>	33
<u>I-1-Insuffisance pancréatique exocrine</u>	33
I-1-1-Extraits pancréatiques	33
I-1-2-Supplémentation vitaminique	33
<u>I-2-Atteinte hépatique</u>	33
<u>I-3-Reflux gastro-oesophagien</u>	34
<u>I-4-Syndrome d'obstruction intestinale distale</u>	34
<u>I-5- Le diabète</u>	34

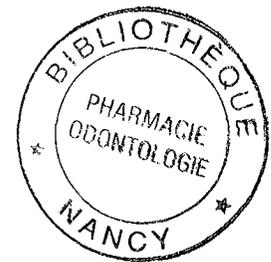
<u>II- PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE</u>	35
<u>II-1-Traitement de l'infection à <i>Haemophilus influenzae</i></u>	35
<u>II-2-Traitement de l'infection à <i>Staphylococcus aureus</i></u>	35
<u>II-3-Prise en charge de l'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i></u>	36
II-3-1-Colonisation et infection des voies aériennes supérieures par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36
II-3-2-Critères bactériologiques	37
<u>II-4-Contamination, primo-colonisation, colonisation chronique</u>	38
<u>II-5-Comment traiter la primo-infection par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez le patient atteint de la mucoviscidose ?</u>	39
<u>II-6-Comment traiter l'infection bronchique chronique (colonisation) par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez le patient atteint de la mucoviscidose ?</u>	40
II-6-1-Antibiothérapie par voie intraveineuse	40
II-6-1-1-Cas des aminosides	41
II-6-1-2-Cas des bêtalactamines	41
II-6-1-3-Les cures d'antibiotiques à domicile	42
II-6-2-Antibiothérapie par voie inhalée	42
II-6-3-Antibiothérapie par voie orale	44

TROISIEME PARTIE : PLACE DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A PSEUDOMONAS AERUGINOSA 46

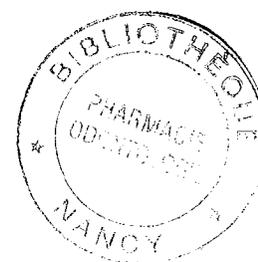
<u>I- STRUCTURE ET MODE D'ACTION DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM</u>	47
<u>I-1-Structure</u>	47
<u>I-2-Mode d'action</u>	48
<u>I-3-Spectre d'inhibition des bêtalactamases</u>	49
<u>I-4-Induction des bêtalactamases</u>	50
<u>I-5-Spectre d'activité de l'association pipéracilline-tazobactam</u>	51
I-5-1-Sur les Gram positifs	51
I-5-2-Sur les Gram négatifs	51
<u>I-6-Pharmacocinétique de l'association pipéracilline-tazobactam</u>	55
I-6-1-Méthode de dosage	55
I-6-2-Etude chez le volontaire sain	55
I-6-2-1-Concentrations plasmatiques	55

I-6-2-2-Distribution	57
I-6-2-3-Métabolisme	60
I-6-2-4-Elimination	60
I-6-3-Etude chez des patients particuliers	61
I-6-3-1-Insuffisants rénaux	61
I-6-3-2-Cirrhotiques	61
I-6-3-3-Interactions pharmacocinétiques	61
<u>I-7-Efficacité clinique de l'association pipéracilline-tazobactam dans la pathologie respiratoire.</u>	62
<u>I-8-Tolérance de l'association pipéracilline-tazobactam</u>	63
<u>II- PLACE DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM EN PERFUSION DISCONTINUE OU CONTINUE</u>	64
<u>QUATRIEME PARTIE : PROJET</u>	72
<hr/>	
<u>I- MATERIEL ET METHODES</u>	73
<u>I-1-Critères d'inclusion</u>	74
<u>I-2-Critères d'exclusion</u>	75
<u>I-3-Nombre de patients</u>	75
<u>I-4-Examens cliniques et explorations fonctionnelles</u>	75
<u>I-5-Modalités de préparation des antibiotiques</u>	76
<u>I-6-Modalités d'administration des antibiotiques et des prélèvements sanguins</u>	76
<u>I-7-Expression des résultats</u>	79
<u>I-8-Formulaire de consentement</u>	80

<u>II- RESULTATS DE L'ETUDE DE FAISABILITE</u>	82
<u>CONCLUSION</u>	87
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	89



LISTE DES ABREVIATIONS



ABC : ATP-Binding Cassette Transporter	17
ALAT : Alanine Aminotransférase	63
AMPc : Adénylate MonoPhosphate Cyclique	16
ASAT : Aspartate Aminotransférase	63
ASC : Aire Sous Courbe	57
ATP : Adénosine Tri-Phosphate	17
AUC : Area Under Curve	67
CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale	73
CF : Cystic Fibrosis	22
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	15
CFU/ml : Colony Forming Unit / ml	28
CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance	76
Cmax : Concentration Maximale	57
CMI : Concentrations Minimales Inhibitrices	11
CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose	10
CRP : Protéine C Réactive	75
Css : Concentration Steady State	70
CVF : Capacité Vitale Forcée	75
DEM 25-75 : Débit Expiratoire Moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale	28
ECBC : Examen Cyto-Bactériologique du Crachat	75
ENac : Canal Sodium épithélial	17
GammaGT : Gamma-GlutamylTransférase	75
IL : Interleukine	22
LBA : Lavage Broncholo-Alvéolaire	25
NBF : Nucléotide Binding Fold	16
NEDC : Nutrition Entérale à Débit Continu	33
NFκB : Nuclear Factor Kappa B	26
NFS : Numération de Formule Sanguine	75
Non-CF : Non Cystic Fibrosis	22
ONM : Observatoire National de la Mucoviscidose	15
ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Channel	18
OXA : Oxacillinase	49
PA : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23
PB : Paire de Bases	16
PLP : Protéines de Liaison à la Pénicilline	48
PNN : Polynucléaires Neutrophiles	25
PSE : Carbénicillinase	49
PVC : Polychlorure de Vinyle	76
SA : <i>Staphylococcus aureus</i>	23
SaO2 : Saturation en Oxygène	75
TEM : Temoxillinase	49
TMD : TransMembrane Domain	16
TNFα : Tumor Necrosis Factor Alpha	26
VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde	28

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Principaux antibiotiques anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> utilisés par voie intraveineuse (73)	45
<u>Tableau II</u> : Induction de la production de céphalosporinases par les inhibiteurs de bêtalactamases (8µg/ml) chez des souches sauvages de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (75)	50
<u>Tableau III</u> : sensibilité aux antibiotiques (%) de souches de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (79)	52
<u>Tableau IV</u> : Distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines (%) parmi les isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (79)	53
<u>Tableau V</u> : Moyenne des concentrations minimales inhibitrices (mg/l) pour des antibiotiques vis-à-vis de 738 isolats de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en fonction du mécanisme de résistance aux bêtalactamines (79)	53
<u>Tableau VI</u> : Concentrations plasmatiques (mg/l) moyennes de pipéracilline et de tazobactam (81)	56
<u>Tableau VII</u> : Paramètres pharmacocinétiques moyens du tazobactam et de la pipéracilline après perfusion intraveineuse en 30 minutes de chacun des produits seuls ou en association (81)	57
<u>Tableau VIII</u> : Concentrations tissulaires (µg/g) de pipéracilline et de tazobactam après perfusion IV en 30 minutes (81)	58
<u>Tableau IX</u> : Concentrations bronchiques moyennes de pipéracilline et de tazobactam (mg/l) après la dernière perfusion (82)	59
<u>Tableau X</u> : Paramètres pharmacocinétiques d'élimination du tazobactam et de la pipéracilline après perfusion intraveineuse en 30 minutes de chacun des produits seuls ou en association (81)	60
<u>Tableau XI</u> : Profil de tolérance en pourcentage de l'association pipéracilline-tazobactam (85)	63

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : La structure de la protéine CFTR. (TDM: transmembrane domain, NBD: nucleotide binding domain)	16
<u>Figure 2</u> : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (D'après Welsh et Vankeerberghen)	20
<u>Figure 3</u> : Infection pulmonaire à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans la mucoviscidose	38
<u>Figure 4</u> : Profil des concentrations après une perfusion continue de ceftazidime à 100 mg/kg/j chez 10 patients atteints de mucoviscidose. La moyenne des concentrations à l'équilibre est de 28,4 mg/L (68)	41
<u>Figure 5</u> : Structure de la pipéracilline	47
<u>Figure 6</u> : Structure du tazobactam	48
<u>Figure 7</u> : Concentrations plasmatiques moyennes de pipéracilline et tazobactam. Perfusions de 30 minutes toutes les 6 heures (81)	56
<u>Figure 8</u> : Concentrations moyennes en pipéracilline-groupe d'administration continue (86)	65
<u>Figure 9</u> : Concentrations moyennes en pipéracilline-groupe d'administration discontinue (86)	66
<u>Figure 10</u> : Concentrations moyennes en tazobactam-groupe d'administration continue (86)	66
<u>Figure 11</u> : Concentrations moyennes en tazobactam-groupe d'administration discontinue (86)	67
<u>Figure 12</u> : Relation entre probabilité de développement de résistance par des bactéries productrices de betalactamases et le ratio AUC_{0-24h} / MIC (87)	68
<u>Figure 13</u> : AUIC moyen lors d'administration discontinue et continue. Le germe identifié est le <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (88)	69
<u>Figure 14</u> : Profil prévisionnel de concentrations plasmatiques de pipéracilline en perfusions continues sur 24 heures. La valeur moyenne est de 51 µg/ml (89)	70
<u>Figure 15</u> : Profil de distribution du ratio C_{ss}/CMI chez des patients recevant une perfusion pipéracilline-tazobactam en mode continue (89)	71
<u>Figure 16</u> : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 1 en modalité continue	83
<u>Figure 17</u> : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 1 en modalité discontinue	83

Figure 18 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 2 en modalité discontinue 84

Figure 19 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 3 en modalité discontinue 84

Figure 20 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 4 en modalité discontinue 85

Figure 21 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 5 en modalité continue 85



INTRODUCTION GENERALE

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans les pays d'Europe Occidentale et d'Amérique du Nord. Des progrès considérables ont été réalisés puisque l'espérance de vie des patients à la naissance dépasse désormais 40 ans alors que la survie ne dépassait pas l'âge de 10 ans il y a trente ans. La médiane de vie actuelle est estimée à 32,1 ans en France en 2000, et atteint les 40 ans dans les pays scandinaves (Danemark et Suède).

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose, a été mis en place pour toute la France en 2002, pour permettre une prise en charge très précoce dans l'espoir de contrôler le plus tôt possible l'évolution sur le plan respiratoire. En effet, l'atteinte du poumon est précoce et associe une composante inflammatoire et une composante infectieuse qui justifient des interventions préventives et/ou thérapeutiques le plus tôt possible. La relation très étroite entre inflammation et infection des voies aériennes reste une question d'actualité d'autant que le pronostic vital de ces patients est lié dans 90 % des cas à la sévérité de l'atteinte respiratoire.

L'amélioration de la durée de survie des patients atteints de la mucoviscidose est non seulement le résultat d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie mais aussi d'une amélioration de la prise charge globale de la maladie.

De véritables centres de soins ont été mis en place pour le suivi des patients atteints de la mucoviscidose. Comme il est précisé dans le circulaire de la Direction Générale de la Santé n° 2001-502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, la mise en place d'une organisation structurée des soins, définie au plan national est rendue nécessaire par la généralisation du dépistage néonatal et doit permettre d'améliorer encore la durée de vie des patients et leur qualité de vie. Cette circulaire précise aussi la nécessité d'une organisation des soins structurée en réseau sous la responsabilité d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

L'existence d'une équipe pluridisciplinaire est un élément nécessaire et primordial dans la prise en charge de cette pathologie. Par sa diversité de qualifications, cette équipe peut répondre aux besoins spécifiques de soins des patients atteints de mucoviscidose. Ainsi, c'est toute une équipe, comprenant des médecins pneumologues, une infirmière coordinatrice, des kinésithérapeutes, une psychologue, des travailleurs sociaux et des diététiciennes, qui assure la prise en charge du patient.

L'infection broncho-pulmonaire chronique représente le problème majeur auquel sont confrontés les malades atteints de mucoviscidose. C'est le souci majeur des équipes responsables du suivi de ces patients. Cette infection qui est caractérisée par la succession d'*haemophilus influenzae*, de *Staphylococcus aureus* puis de *Pseudomonas aeruginosa*, ce dernier étant identifié chez environ 80 à 85 % des patients adultes selon l'Observatoire National de la Mucoviscidose (1).

L'infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa* tient une place particulière en raison de sa fréquence et du passage rapide et inéluctable à la chronicité. Cette infection qui peut survenir précocement, est présente chez 29,5% des enfants de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, selon le registre de la Cystic Fibrosis Foundation des Etats Unis (2).

La survenue du *Pseudomonas aeruginosa* est en grande partie responsable de l'aggravation de l'affection. Le contrôle de l'infection broncho-pulmonaire est indispensable et il a été clairement démontré que la prise en charge de l'infection bronchique, par le développement de nouvelles stratégies antibiotiques et l'apparition de nouvelles molécules antipyocyaniques, a contribué à l'amélioration de la qualité de vie et des taux de survie chez des patients atteints de mucoviscidose (3,4).

Parmi les antibiotiques utilisés figurent les bêtalactamines, une famille d'antibiotiques couramment utilisée en thérapeutique, dont l'administration s'effectue généralement de façon discontinue au cours des 24 heures. Cette famille d'antibiotiques est dite « temps-dépendant », car l'activité est proportionnelle au temps pendant lequel l'antibiotique est en contact avec l'agent infectieux.

De manière générale, il est admis pour ces antibiotiques « temps-dépendants » qu'un des facteurs prédictifs du succès thérapeutique est le temps pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques sont supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries suspectées ou documentées (5).

Pourtant, lors d'une perfusion discontinue les concentrations résiduelles d'antibiotiques précédant l'administration suivante sont susceptibles de descendre au-dessous du seuil critique constitué par la CMI des germes visés. Il est communément admis, lors d'infections modérées, que la concentration sérique en antibiotiques doit être supérieure à la CMI pendant 40 à 50% de l'intervalle entre deux administrations (6).

En revanche, en présence d'une infection grave et au cours de la mucoviscidose, les deux principales modifications pharmacocinétiques signalées concernent la clairance systémique et le volume de distribution (7).

La clairance systémique est augmentée en raison d'une augmentation de la clairance rénale (augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire), de la diminution de liaison aux protéines plasmatiques et de l'existence d'une clairance extra-rénale. Ainsi dans le cas de la ceftazidime, la clairance rénale et la clairance systémique de la créatinine sont augmentées de 40 % (8).

Par ailleurs, le volume de distribution est plus élevé chez les patients atteints de mucoviscidose en comparaison à des sujets témoins, de 20 % pour la ceftazidime (8) : les aminosides et les β -lactamines se distribuent quasi exclusivement dans le liquide aqueux extracellulaire et la masse maigre de l'organisme. Or les patients atteints de mucoviscidose présentent une diminution de la masse adipeuse et une augmentation de la masse maigre, à l'origine d'un phénomène de dilution des antibiotiques.

Ainsi dans les pathologies graves où les paramètres pharmacocinétiques peuvent être modifiés, il est alors recommandé d'obtenir des concentrations d'antibiotiques supérieures aux CMI pendant 100% du temps.

Si en plus, l'antibiothérapie comporte un inhibiteur des bêtalactamases, il est fortement recommandé que la concentration de cet inhibiteur se situe au-delà d'un seuil critique. En dessous de ce seuil, l'antibiotique perd le bénéfice qu'apporte l'association de la molécule inhibitrice des bêtalactamases avec des risques d'apparition de mutants résistants. Comme pour les concentrations d'antibiotiques, lors d'une administration discontinue, la concentration résiduelle de l'inhibiteur des bêtalactamases précédant l'administration suivante peut se trouver en dessous de ce seuil d'activité.

Pour répondre à ces problèmes de concentrations descendant sous le seuil critique, la solution pourrait être apportée par un mode d'administration continue.

Ainsi, la ceftazidime, céphalosporine de troisième génération a fait l'objet d'une comparaison des deux modalités d'administration, perfusion discontinue versus continue.

Lorsqu'une infection bronchique est liée au *Pseudomonas aeruginosa*, les cures d'antibiotiques se font sous formes de perfusions intraveineuses associant une bêtalactamine et un aminoside. Habituellement, la ceftazidime est utilisée en une perfusion de 30 minutes toutes les 8 heures.

Des études sur la pharmacocinétique de la ceftazidime laissent penser que des taux sériques constants supérieurs à un seuil donné pourraient s'avérer plus efficaces que plusieurs pics sériques quotidiens suivis d'une diminution progressive de la concentration sérique.

Ces arguments ont fait envisager l'indication de la perfusion continue en remplacement des perfusions discontinues de ceftazidime, et conduit à la réalisation des travaux cliniques et multicentriques en cours d'analyse.

Dans le cadre de la prise en charge de la mucoviscidose chez des enfants, la perfusion continue de la ceftazidime à l'aide d'une pompe portable a montré une stabilité des concentrations au-dessus des CMI pendant toute la période de la perfusion (9) accompagnée d'une bonne tolérance clinique ; ceci encourageant une perfusion continue de cet antibiotique.

A l'instar des nouvelles modalités de perfusion continue actuellement utilisées pour la ceftazidime, l'utilisation de la pipéracilline-tazobactam, une association de bêtalactamine et d'inhibiteur de bêtalactamase est également envisageable.

L'objectif de la perfusion continue avec l'association pipéracilline-tazobactam est de maintenir des taux plasmatiques élevés, idéalement situés au-dessus de 8 à 10 fois la concentration minimale inhibitrice et d'éviter ainsi des concentrations sub-inhibitrices sources de l'émergence de résistances bactériennes.

Notre travail établit le projet d'étude et se propose d'étudier la faisabilité de la perfusion de pipéracilline-tazobactam en perfusion continue. Les taux plasmatiques observés en perfusion continue seraient comparés aux taux obtenus par perfusion discontinue chez des patients atteints de mucoviscidose notamment au sein du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM)-Adulte du CHU de Nancy.

Après avoir fait un état des lieux sur la mucoviscidose, nous présenterons les différentes attitudes thérapeutiques adoptées dans cette maladie de façon générale puis plus particulièrement les stratégies antibiotiques. Ensuite, nous ferons un bref récapitulatif de l'association pipéracilline-tazobactam et sa place dans la prise en charge de la mucoviscidose. Dans une dernière partie, nous exposerons les modalités de mise en place d'une étude dans le Service de Pneumologie au CHU de Nancy.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL SUR LA MUCOVISCIDOSE

I- EPIDEMIOLOGIE

I-1-En France

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans les pays d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord. En France, les données de l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) recensent 3388 patients pour l'année 2002 (1).

La transmission de la maladie s'effectue sur un mode autosomique récessif avec une fréquence d'hétérozygotie à environ 1/27 dans la population française avec des disparités régionales de faible amplitude excepté pour le Finistère. Le diagnostic de la maladie est habituellement établi dans la petite enfance par le test de la sueur et par l'étude du gène de la mucoviscidose, appelée Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), et plus rarement à l'âge adulte. Le dépistage néonatal mis en place en France en 2002, opérationnel en Lorraine depuis juillet 2002, permet désormais un diagnostic et une prise en charge plus précoce des patients. Par ailleurs, on constate un allongement considérable de l'espérance de vie des patients avec une médiane de vie atteignant les 35 ans pour la France, et supérieur à 40 ans pour les pays Scandinaves. Ainsi, l'ONM a identifié en 2001 35,5% de sujets adultes dans la population suivie pour mucoviscidose et cette proportion ira croissante dans les années à venir pour atteindre progressivement la moitié des patients suivis.

I-2-CRCM-Adultes du CHU de Nancy

En 1994, un Centre de soins de Mucoviscidose pour Adultes est créé au CHU de Nancy dans le service de Pneumologie dirigé par Monsieur le Professeur Daniel Anthoine et Monsieur le Professeur Yves Martinet, sous la responsabilité de Monsieur le Docteur Philippe Scheid, en collaboration étroite avec le Centre de Soins de Pédiatrie dirigé par Monsieur le Professeur Michel Vidailhet et Madame le Docteur Jocelyne Derelle. L'organisation des soins a été calquée sur les modalités du suivi pédiatrique.

En 2002, le Centre de Soins pour Adultes est reconnu comme CRCM-Adultes.

Le nombre de patients suivis a augmenté progressivement pour atteindre le nombre de 71 sujets en 2002 avec une avancée en âge progressive. En trois ans (2000-2002) le nombre de patients suivis par le CRCM-Adultes a plus que doublé. Parmi les 71 patients suivis régulièrement en 2002, on dénombre 82 % de sujets transférés depuis les Centres de Pédiatrie (95% de Nancy), et 18% de sujets transférés d'autres CRCM-Adultes. Les projections pour les trois à venir montrent qu'un effectif important de 30 à 35 patients sera vraisemblablement confié aux unités de soins pour adultes.

II- DU GENE A LA PROTEINE DE LA MUCOVISCIDOSE

II-1-Le gène CFTR

La mucoviscidose est une maladie à transmission autosomique récessive. Le gène de la mucoviscidose a été identifié en 1989, sur le bras long du chromosome 7. Il est appelé gène CFTR, par analogie avec la protéine effectrice pour laquelle il code qui est un canal échangeur de chlore présent notamment à la surface des cellules de l'épithélium pancréatique et pulmonaires (10, 11,12).

II-2-La structure et la maturation de la protéine CFTR

Le gène CFTR comporte environ 250000 paires de bases (pb), contient 27 exons et code pour la protéine CFTR qui normalement, après une phase de maturation au détour de son cheminement dans le cytoplasme, va aller se positionner à la surface des cellules et y jouer un rôle de canal échangeur d'ions chlore (10).

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire d'une longueur de 1480 acides aminés comportant une symétrie de structure. En fait, chaque « moitié » est constituée d'un domaine transmembranaire (TMD : TransMembrane Domain) comportant six régions, et d'un domaine de fixation des nucléotides intracytoplasmiques (NBF : Nucléotide Binding Fold). Les deux moitiés sont séparées par un domaine régulateur intracytoplasmique qui est un site de fixation de l'AMPc (Adenylate monophosphate cyclique).

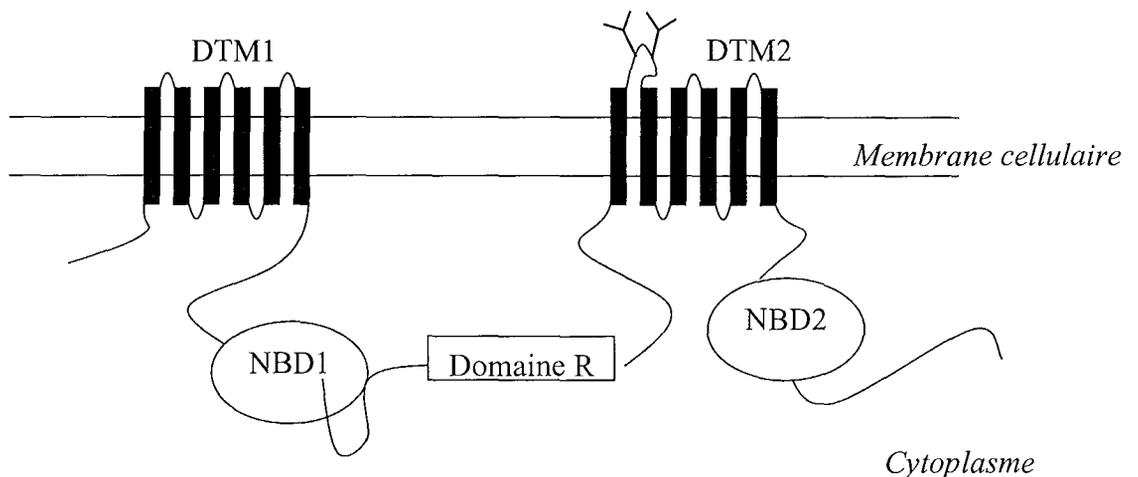


Figure 1 : La structure de la protéine CFTR.
(TDM: transmembrane domain, NBD: nucleotide binding domain)

Les caractéristiques de la protéine CFTR font qu'elle appartient à la famille des protéines ABC (ATP-Binding Cassette Transporter). Après la transcription, la maturation de la protéine CFTR comporte une étape dans le réticulum endoplasmique où après prise en charge par des molécules chaperones (Hsc-70), deux groupes glycosylés sont fixés sur la zone correspondant à sa future quatrième boucle extracellulaire. Ces groupes glycosylés seront modifiés lors du passage de la protéine dans l'appareil de Golgi, puis cette protéine « mature », résistante aux protéases, sera transportée jusqu'à la membrane de la cellule où elle prendra sa place et sa fonction de canal échangeur de chlore.

En fait, il semble que le processus de maturation de la protéine CFTR normale soit peu efficace puisque seulement 25% de la quantité de protéine produite arrive à sa forme finale et peut être transportée jusqu'à la membrane cellulaire après passage dans l'appareil de golgi. Le reste est détruit, après ubiquitination, par le complexe du protéasome S-25 qui permet de dégrader ainsi les protéines dont la maturation est défailante. Enfin, la protéine CFTR normale atteint la surface de la cellule.

La dégradation de la protéine CFTR comporte une phase d'internalisation par un mécanisme d'endocytose, puis une dégradation par les lysosomes, mais elle peut être recyclée et ramenée au niveau de la membrane cellulaire (13).

II-3-Les fonctions de la protéine CFTR

II-3-1-La protéine CFTR est un canal chlore

La protéine CFTR est un canal chlore qui permet à cet anion de sortir de la cellule. La fixation d'AMPc permet la phosphorylation du domaine R par l'intermédiaire d'une protéine kinase A. Cela autorise la fixation d'Adénosine Triphosphate (ATP) sur NBF1, son hydrolyse permettant l'ouverture du canal pour le passage des ions chlore. La phosphorylation complète du domaine R permet la fixation d'ATP sur NBF2 ce qui stabilise l'ouverture du canal. Lors de l'hydrolyse de l'ATP sur NBF2 et la libération de l'ADP des deux NBF, le canal se referme. Les cycles d'ouverture et de fermeture du canal chlore sont rythmés par la fixation et l'hydrolyse de l'ATP sur les NBF et ce tant que le domaine R reste phosphorylé. La déphosphorylation du domaine R bloque le canal en position fermée (14).

II-3-2-La régulation d'autres canaux échangeurs d'ions

L'inhibition du canal sodium épithélial (ENac) :

En l'absence de la protéine CFTR, l'AMPc stimule l'augmentation de l'absorption de sodium par l'intermédiaire de l'ENac. Ceci est concordant avec la constatation que chez les sujets mucoviscidosiques, il existe une déshydratation des sécrétions liée à la réabsorption importante de sodium. Le mécanisme exact de cette régulation est controversé.

L'activation du canal chlore rectifiant sortant (ORCC : Outwardly Rectifying Chloride Channel) :

L'activation du canal ORCC requiert la phosphorylation du domaine R et la sortie d'ATP par le canal CFTR. La fixation de l'ATP extracellulaire sur le récepteur du canal ORCC induit son activation (15).

Le contrôle d'autres canaux échangeurs :

La protéine CFTR intervient également dans la régulation 1) des échanges d'ATP par d'autres canaux, 2) des échanges de potassium, de chlore (par son action sur le canal chlore calcium dépendant), et 3) ainsi que dans la régulation du volume cellulaire.

Au niveau intracellulaire :

La protéine CFTR serait impliquée dans les échanges ioniques entre les différents compartiments intracellulaires. Ainsi l'altération du transport de chlore dans les compartiments intracellulaires (appareil de Golgi...) conduirait à une perturbation des conditions de pH, un défaut de glycosylation des glycoprotéines avec une diminution de leur sialylation (16).

II-4-Les mutations du gène CFTR

Depuis la découverte du gène de la mucoviscidose en 1989, plus de 900 mutations différentes et 300 polymorphismes ont été identifiés (17). La plus fréquente est la mutation •F508 retrouvée chez environ 80% des sujets en France, fréquemment à l'état homozygote. Elle correspond à la délétion de trois bases sur le gène, matérialisée par la perte d'une phénylalanine en position 508 sur la protéine. En France, la recherche de 30 mutations permet d'identifier environ 85% des mutations de la population. Certaines mutations n'ont été isolées qu'une seule fois. Selon la localisation (le domaine de la protéine touchée) et le type d'anomalie (mutation stop, décalage du cadre de lecture, délétion...) sur le gène CFTR, la fonction de la protéine sera diversement affectée. Une classification en quatre classes de mutation a été établie par Welsch (18) en fonction du mécanisme de l'anomalie et du degré de gravité de celle-ci, appréciée par le fait qu'il persiste ou non une certaine quantité de protéine CFTR produite et une certaine fonction résiduelle. Les progrès de la connaissance du gène, des relations génotype/phénotype, ont conduit à proposer une classification en 5 peut-être en 6 classes.

Les mutations de classe I : sont des mutations dites sévères : mutation stop, mutation non-sens, ou par décalage du cadre de lecture, qui conduisent à l'absence totale de protéine ou à la production tronquée de protéines, non fonctionnelle et rapidement dégradée.

Les mutations de classe II : sont les plus fréquentes, principalement du fait de l'appartenance de la mutation •F508 à ce groupe, et correspondent à une défaillance du processus de maturation de la protéine qui reste bloquée dans le reticulum endoplasmique et le surcharge, avant d'être dégradée par le système ubiquitines / protéasomes S-25. Une petite quantité de protéine peut être exprimée mais son instabilité conduit à une dégradation accélérée par rapport à la protéine normale.

Les mutations de classe III : surviennent dans des zones impliquées dans la régulation de l'activité « canal chlore » c'est à dire principalement les sites de fixation et d'hydrolyse de l'ATP sur les domaines NBF1 et NBF2. La conséquence est une diminution de la capacité de transport du chlore.

Les mutations de classe IV : affectent les domaines transmembranaires et sont responsables d'une diminution de la conductivité du canal pour les ions chlore, alors que par ailleurs les processus d'activation (fixation d'ATP) et de régulation (AMPc-protéine kinase A) sont normaux. Ces mutations sont considérées comme de gravité modérée car il persiste une certaine activité CFTR et elles sont le plus souvent associées à une expression moins sévère de la maladie.

Les mutations de classe V : correspondent à une diminution de la quantité de protéine CFTR produite. Elles sont considérées de gravité modérée. On les retrouve également associées à certaines situations cliniques frontières de la mucoviscidose comme certaines stérilités par agénésie bilatérale des canaux déférents, aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, broncheectasies ou pancréatites chroniques.

Les mutations de classe VI : qui affecteraient les capacités de régulation de la protéine CFTR sur les autres canaux ENac, ORCC... Ainsi la présence d'un domaine R fonctionnel est nécessaire à l'activation d'un canal d'échange d'ATP spécifiques. De même la présence des domaines NBF1 et R est nécessaire à la régulation du canal ORCC (19).

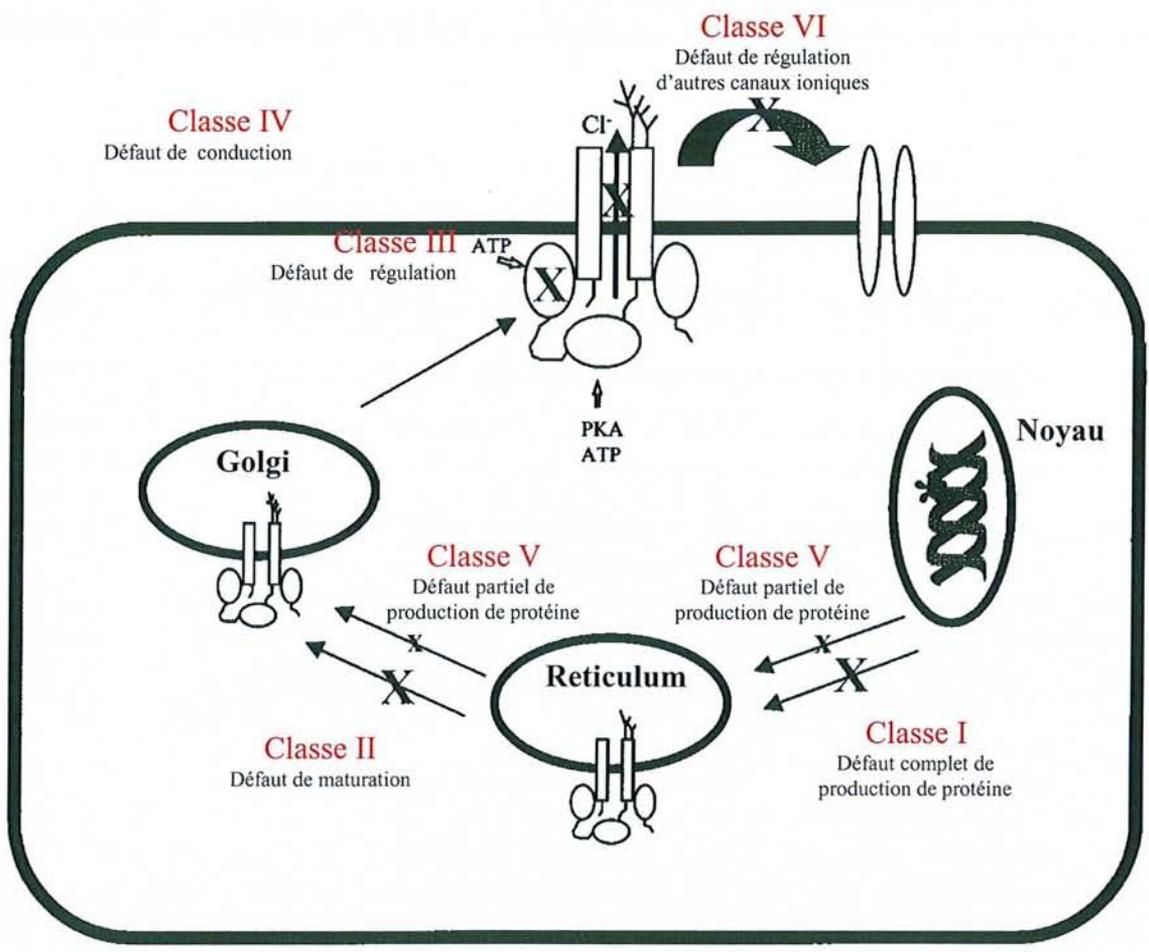


Figure 2 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (D'après Welsh et Vankeerberghen)

III- LES MECANISMES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE

Le poumon des enfants atteints de mucoviscidose est histopathologiquement normal à la naissance, en dépit de l'importance de l'expression du gène CFTR durant la vie fœtale. Les premières modifications post natales apparaissent au niveau des glandes sous-muqueuses (20).

L'atteinte pulmonaire se traduit *in fine* par la constitution de bronchectasies diffuses, d'un trouble ventilatoire obstructif sévère et d'un état d'insuffisance respiratoire chronique. Les bronchectasies sont la conséquence de la diminution de la clairance mucociliaire, du fait de la rhéologie anormale des sécrétions, et de l'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire entretenue par la colonisation bactérienne (infection chronique), particulièrement à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

En fait, la séquence des événements n'est pas aussi simple puisque d'une part les troubles de la composition du liquide de surface des voies aériennes ne sont pas que d'ordre rhéologique et que d'autre part l'atteinte inflammatoire ne serait pas uniquement secondaire à l'infection des voies aériennes mais relèverait également d'un mécanisme primaire directement en rapport avec la protéine CFTR anormale.

III-1-Le liquide de surface des voies aériennes

La protéine CFTR anormale ou absente ne peut plus jouer son rôle physiologique de canal échangeur de chlore ni de régulateur d'autres canaux ioniques, de façon plus ou moins complète selon les différentes classes de mutation du gène. Cependant le mécanisme exact qui conduit à l'altération de la clairance mucociliaire, et à l'infection précoce et chronique des voies aériennes, n'est pas formellement élucidé. Deux hypothèses physiopathologiques prévalent concernant le mécanisme prédominant : 1) la diminution du volume des sécrétions (par « déshydratation ») ou 2) la concentration élevée en sodium du liquide de surface bronchique (21).

III-1-1-L'hypothèse de la diminution du volume des sécrétions

La protéine CFTR exerce physiologiquement une répression de l'activité du canal sodium épithélial ENaC. Lors de la perte de la fonction CFTR, la conductance du sodium se trouve nettement augmentée par l'ENaC au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse bronchique (22). L'absorption de sodium entraînerait une absorption d'eau, ainsi que de chlore par des voies accessoires au niveau du pôle basolatéral des cellules, ce qui maintiendrait une isotonicité du liquide des voies aériennes considérée comme proche de celle du plasma, comme chez les sujets normaux (23) ou porteurs de bronchite chronique. La conséquence de la réabsorption isotonique d'un volume important de sécrétions bronchiques conduirait à leur déshydratation.

III-1-2-L'hypothèse de l'élévation de la concentration de sodium dans les sécrétions bronchiques

La protéine CFTR étant un canal échangeur d'anions, son absence ou sa défaillance réduit la conductance transépithéliale du chlore. Zabner (24) a montré *in vitro* que le liquide de surface au pôle apical de cellules mucoviscidosiques (CF ; Cystic Fibrosis) est approximativement deux fois plus riche en sodium que celui de cellules non-mucoviscidosiques (non-CF ; non Cystic Fibrosis).

Ainsi dans les bronches de sujets atteints de mucoviscidose, comme dans les canaux sudoraux, le blocage de l'absorption de chlore par défaillance du canal CFTR conduirait à un blocage rapide de la réabsorption de sodium du fait de la charge négative qui se constitue dès qu'une petite quantité de celui-ci a été réabsorbée (25). Cette hypothèse de l'augmentation de la concentration de sodium dans les sécrétions est confortée par les travaux de Smith (26). En effet, il a été mis en évidence une diminution de l'activité bactéricide du liquide apical de surface d'une culture de cellules épithéliales CF par rapport aux cellules non-CF qui a été restaurée lorsque la concentration en sodium a été abaissée. Ce travail est en faveur de l'existence d'une augmentation de la concentration en sodium dans les sécrétions du pôle apical, des cellules de l'épithélium respiratoire, et qui inhiberait l'activité antibiotique naturelle dans les sécrétions bronchiques, médiée par des β -défensines1 (27).

Par ailleurs, l'élévation de la concentration en chlore du liquide de surface bronchique induit une forte augmentation de la sécrétion d'interleukine-8 (IL-8) (puissant facteur chimiotactique des polynucléaires neutrophiles) par les cellules CF par rapport à des cellules non-CF.

III-1-3-L'activité antimicrobienne du liquide de surface bronchique

Le liquide de surface bronchique constitue la première ligne de défense antimicrobienne : d'une part grâce à ses caractères physiques et rhéologiques avec une phase muqueuse de surface et une phase sol séreuse permettant l'élimination des agents agresseurs par le tapis mucociliaire, et d'autre part grâce à des composants anti-microbiens non spécifiques, lactoferrine, lysosyme, cathélicidine et les β -défensines1 humaines. Ces dernières sont des peptides cationiques d'environ 100 acides aminés, thermostables, doués d'une activité antimicrobienne large contre les bactéries gram positives et négatives, les champignons et les virus. Dans la mucoviscidose, il semble que l'activité de ces β -défensines1 soit inhibée par une concentration anormalement élevée des sécrétions bronchiques en sodium.

III-2-L'infection des voies aériennes

La composition du liquide de surface des voies aériennes des sujets atteints de mucoviscidose crée les conditions favorables à l'infection et à la colonisation bactérienne du fait de l'hyperviscosité des sécrétions bronchiques liée à leur état de déshydratation et de l'augmentation de la concentration en ADN provenant principalement de la lyse des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection (28).

Les troubles de la mobilité ciliaire et les plages de desquamation épithéliales plus ou moins associées à des zones de métaplasie, conséquences des agressions infectieuses et inflammatoires, complètent les conditions d'une altération de la clairance mucociliaire.

III-2-1-Les germes responsables

Les germes les plus fréquemment isolés dans l'expectoration sont *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (SA), et *Pseudomonas aeruginosa* (PA). L'infection respiratoire est précoce et les données de l'Observatoire National de la Mucoviscidose de 1999 pour le groupe des enfants de 0 à 4 montrent que plus de 50% sont porteurs de SA et 22% de PA. Ces chiffres s'élèvent respectivement à 65% et 45% pour la tranche d'âge de 10 à 14 ans, et à environ 50% et 80% au delà de 20 ans (29).

La fréquence de l'implication de PA dans l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, et son caractère presque inéluctable avec le temps en dépit des mesures de prophylaxie, font évoquer d'autres causes que la réduction de la clairance mucociliaire ou le déficit fonctionnel des β -défensines¹ pour expliquer ce tropisme particulier.

La primo-infection peut être traitée efficacement par une antibiothérapie à large spectre et conduire à l'éradication temporaire du germe. L'évolution vers des souches dites mucoïdes sécrétrices d'alginate constituant un « film protecteur » empêchant la phagocytose ou sous forme de microcolonies « quiescentes » peu accessibles aux antibiotiques (30), rend l'éradication impossible et le traitement de plus en plus délicat.

III-2-2-Facteurs de l'adhérence de *Pseudomonas aeruginosa*

III-2-2-1-L'adhésion au mucus bronchique

Dans la mucoviscidose, l'affinité de PA pour le mucus trachéobronchique est importante et dépend de très nombreux récepteurs (31) alors que chez le sujet normal, le faible niveau d'adhérence à l'épithélium et l'efficacité de la clairance mucociliaire permettent l'épuration rapide des bactéries.

III-2-2-2-Le rôle des pili bactériens

Les capacités d'adhésion de PA à l'épithélium respiratoire sont principalement liées à la présence de pili à la surface de la bactérie, et dans une moindre mesure à d'autres substances, exoprotéine-S, alginates, protéines du flagelle.

L'adhésion des pili de PA se fait préférentiellement sur des glycolipides de type gangliotétraosylcéramide, situés sur la membrane des cellules épithéliales. L'adhérence de PA est particulièrement importante sur les formes asialylées de ces gangliosides, d'où leur nom d'asialoGM1, très peu représentés chez le sujet normal mais qui sont présents en grandes quantités à la surface des cellules CF (32).

Le défaut de sialylation de ces gangliosides est à rattacher au déficit d'activité sialyltransférase identifié dans les cellules mucoviscidiques et dont la relation exacte avec les mutations du gène CFTR restent à élucider.

Les récepteurs asialoGM1 sont exprimés sur l'épithélium respiratoire différencié en cours de réparation et encore plus sur les cellules CF. Dans ce contexte, les infections virales de l'enfance notamment à VRS représentent des facteurs aggravants susceptibles de favoriser la colonisation à PA.

III-2-2-3-Adhérence bactérienne et mutations du gène CFTR

Une réduction de l'adhérence de PA a été constatée après transfection de cellules épithéliales nasales mucoviscidiques par le gène CFTR normal (33). Cela évoque un lien étroit entre l'anomalie génétique et l'adhérence bactérienne de PA.

III-2-3-Destruction de *Pseudomonas aeruginosa* par l'internalisation CFTR dépendante ?

La protéine CFTR jouerait un rôle dans l'élimination de PA en participant directement à l'internalisation du germe par les cellules épithéliales respiratoires (34). Le premier domaine extramembranaire de la protéine CFTR serait un récepteur pour PA indépendamment de la fonction de canal ionique (35). L'absence de protéine CFTR à l'apex des cellules épithéliales respiratoires participerait ainsi directement aux conditions initiales favorables à l'établissement de la colonisation bronchique bactérienne à PA (36). Néanmoins d'autres équipes ont montré que l'internalisation de PA, étudiée *in vitro* sur une lignée de cellules bronchiques normales, serait plutôt liée à la défaillance des jonctions intercellulaires (37) et à des anomalies de polarité des cellules (37), que l'on peut rencontrer notamment dans les épithélia en cours de réparation.

III-3-L'inflammation des voies aériennes

III-3-1-L'inflammation est un événement précoce et persistant

L'inflammation des voies aériennes basses est un phénomène identifié précocement, persistant et sévère (38). Le poumon, anatomiquement normal à la naissance, présente dès les premières semaines et mois de vie, les stigmates d'une atteinte inflammatoire.

III-3-2-L'inflammation du liquide de lavage bronchioloalvéolaire

L'étude des lavages bronchioloalvéolaires (LBA) de 16 enfants CF (39) d'âge moyen de 6 mois (1 à 12 mois) a mis en évidence une augmentation considérable du nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des taux d'IL-8, cinq à dix fois supérieures aux sujets non-CF, en présence ou en l'absence d'une infection bactérienne documentée. Ce dernier point a fait évoquer la participation d'un mécanisme primaire lié à l'anomalie génétique, elle-même, en partie responsable de l'état inflammatoire de la muqueuse.

D'autres travaux ont confirmé l'augmentation importante du nombre de PNN (en dehors des exacerbations infectieuses) (40) et d'IL-8 (41,42) dans le LBA des sujets atteints de mucoviscidose y compris chez les adultes porteurs de formes « légères » de la maladie sur le plan respiratoire. L'étude de l'expectoration peut représenter une alternative intéressante et moins invasive pour évaluer l'inflammation des voies aériennes (43).

III-3-3- Le couple polynucléaire neutrophile-interleukine-8

L'IL-8 est le principal facteur chimiotactique des PNN.

Il existe une corrélation entre le nombre de PNN et le taux d'IL-8 dans le LBA (39). Les cellules capables de synthétiser de l'IL-8 sont principalement les cellules épithéliales bronchiques, les macrophages et les PNN eux mêmes, sous l'influence de différents stimuli en particulier l'IL1 et le TNF α (44). L'élévation de la concentration de cytokines proinflammatoires, comme l'IL-1, le TNF α et l'interleukine-6 (IL-6), constatée dans le LBA et l'expectoration, participe à l'amplification de l'inflammation des voies aériennes. L'exposition à des agents microbiens comme une culture de PA ou des extraits d'une culture de PA induit la sécrétion d'IL-8 par les cellules épithéliales respiratoires (45, 46).

III-3-4- Le déséquilibre de la balance protéases / anti-protéases

L'afflux massif de PNN aux niveaux bronchiques et alvéolaires s'accompagne de la libération d'importantes quantités de protéases, élastase, cathepsine G, collagénase... La rupture de l'équilibre de la balance protéases / anti-protéases (39) participe activement à la destruction anatomique du poumon et la constitution de bronchectasies.

III-3-5-La production de radicaux libres de l'oxygène

La protéine CFTR est impliquée dans la régulation du pH des organelles intracellulaires (47). Une dérégulation à ce niveau contribue vraisemblablement à la génération de radicaux libres de l'oxygène persistants (48), d'autant plus délétère que les niveaux de glutathion plasmatique et dans le liquide de surface bronchique apparaissent diminués chez le sujet atteint de mucoviscidose (49).

III-3-6-Le rôle de l'interleukine-10

L'interleukine-10 (IL-10) est une cytokine « anti-inflammatoire » produite par de très nombreuses cellules dont les macrophages, les cellules épithéliales bronchiques, les lymphocytes T... Elle exerce d'une part une inhibition de la transcription des cytokines proinflammatoires en diminuant l'activité du facteur de transcription nucléaire kappa B (NFκB) dont elle diminue la localisation nucléaire (50), et d'autre part une inhibition post transcriptionnelle sur les ARN messagers de l'IL-1α, l'IL-1β, le TNFα, (Tumor Necrosis Factor α) l'IL-6, l'IL-8...(51).

Les taux d'IL-10 dans le liquide LBA (52), et dans l'expectoration des sujets CF sont moindres que chez les sujets non-CF. La production d'IL-10 par les cellules bronchiques épithéliales est également diminuée chez les sujets CF (52).

IV- SIGNES CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE (53)

IV-1-Manifestations

IV-1-1-Manifestations respiratoires

L'atteinte respiratoire conditionne la morbidité et la mortalité. Elle est responsable de la majorité des décès. Elle se traduit par une bronchopathie chronique obstructive quasi-constante et précoce, puis la constitution progressive de dilatations des bronches.

IV-1-1-1-Manifestations cliniques

Les symptômes respiratoires ne sont en rien spécifiques.

- Chez le nourrisson :
 - bronchites récidivantes, souvent sifflantes, remarquables par leur caractère traînant, d'autant plus évocatrices qu'elles sont associées à des troubles digestifs ou à des difficultés de croissance ;
 - encombrement persistant nécessitant une kinésithérapie respiratoire au long cours ;
 - toux chronique.
- Chez l'enfant, les symptômes associent une toux avec une expectoration, des bronchites répétées.
- Chez l'adulte, on retrouve un contexte de bronchopathie chronique et d'exacerbations infectieuses répétées.

IV-1-1-2-Evolution

Elle se fait par poussées volontiers déclenchées par les infections virales ou bactériennes. Les poussées se traduisent de façon plus ou moins marquées par :

- une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire : modification de la toux, de la dyspnée, de la tolérance à l'exercice, de l'aspect de l'expectoration, de l'auscultation ou des images radiologiques ;
- une altération de l'état général : asthénie, anorexie, perte de poids ; la fièvre est inconstante ;
- une complication : hémoptysie, pneumothorax, insuffisance cardiorespiratoire.

IV-1-1-3-Signes radiologiques

Ils sont souvent précoces mais également non spécifiques. Ils associent à des degrés divers :

- une distension pulmonaire, bien visible en particulier chez le nourrisson sur les clichés de profil par l'augmentation de l'espace clair rétrosternal et rétrocardiaque ;
- un syndrome bronchique : épaississement péribronchique, images en « rails », en « canon de fusil », impactions mucoïdes ; la localisation aux deux tiers des poumons est typique ;
- des dilatations de bronches tantôt kystiques, tantôt pleines ;
- des atélectasies lobaires ou segmentaires, d'abord réversibles puis fixées et sièges de broncheectasies.

Un examen tomodensitométrique précise au mieux l'étendue des lésions.

IV-1-1-4-Explorations fonctionnelles respiratoires

La mucoviscidose se caractérise par :

- une distension thoracique avec augmentation de la capacité pulmonaire totale, de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume gazeux intrathoracique ;
- une atteinte précoce des débits expiratoires moyens (débit expiratoire moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale [DEM 25-75]) avec un aspect concave vers le haut de la courbe débit-volume, puis une altération du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et de la capacité vitale ;
- l'hypoxie et la désaturation oxyhémoglobinique qui surviennent dans un premier temps lors d'une poussée puis en dehors ; elles apparaissent d'abord à l'effort puis au repos, pendant le sommeil puis le jour.

IV-1-1-5-Examen bactériologique des crachats

Les prélèvements sont idéalement recueillis lors d'une séance de kinésithérapie. Leur fréquence varie selon les équipes, en général tous les 3 mois, à l'occasion de chaque consultation. La charge bactérienne est habituellement de 10^5 à 10^8 Colony Forming Unit (CFU/ml).

Trois bactéries prédominent : *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* puis *P. aeruginosa*. Ce dernier est très fréquent dans la mucoviscidose (54).

Si son éradication temporaire est possible dans un premier temps, le germe conduit ensuite à une infection chronique en colonisation.

Avec le temps, chez les patients mucoviscidosiques, *P. aeruginosa*, acquiert un phénotype « mucoïdes », avec synthèse d'exopolysaccharides de type alginate qui facilitent leur adsorption. Les alginates forment un gel (slime) entourant les microcolonies de *P. aeruginosa*, les protégeant de l'action des antibiotiques et de la phagocytose par les macrophages alvéolaires. Les toxines et les enzymes libérées par *P. aeruginosa* ne semblent contribuer aux lésions pulmonaires qu'à la phase initiale de l'infection.

D'autres bactéries, très résistantes aux antibiotiques, peuvent être observées : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Alicyobacterium xylosoxidans*.

IV-1-1-6-Complications respiratoires

Diverses complications respiratoires peuvent émailler l'évolution de la maladie :

- Le pneumothorax (15 % des cas après 15 ans), volontiers récidivant.
- Des hémoptysies, habituellement déclenchées par une surinfection, le plus souvent minimales ou de faible abondance.
- Une aspergillose bronchopulmonaire allergique.
- Une insuffisance respiratoire aiguë, avec ou sans défaillance ventriculaire droite.

Très fréquente, elle se traduit par deux manifestations : une pansinusite avec épaissement de la muqueuse et encombrement des cavités sinusiennes par un matériel muqueux plus ou moins infecté et une polypose nasosinusienne. L'endoscopie des fosses nasales et le scanner des sinus permettent actuellement un diagnostic plus précoce et plus précis des lésions rhinosinusiennes.

IV-1-2-Manifestations digestives

IV-1-2-1-Insuffisance pancréatique externe

Elle est quasi constante (plus de 85 % des patients), généralement précoce. Elle est responsable d'une stéatorrhée (supérieure à 5 g/j) précoce et se traduit par une diarrhée chronique (selles fréquentes, abondantes, grasses et nauséabondes), une distension et des douleurs abdominales. L'association polyphagie-selles nauséabondes est caractéristique. La carence en acide gras essentiels et en vitamines liposolubles (ADEK) est une autre conséquence de l'insuffisance pancréatique externe. Des pancréatites sont possibles.

IV-1-2-2-Autres atteintes digestives

Chez le nouveau-né, l'iléus méconial révèle la mucoviscidose dans 10 à 15 % des cas.

Le prolapsus rectal chez le nourrisson doit faire systématiquement évoquer le diagnostic.

Le syndrome d'occlusion intestinale distale est une forme mineure d'iléus méconial. Il est lié à l'obstruction partielle ou complète de l'intestin et se traduit par des douleurs abdominales répétées avec distension, constipation et anorexie.

IV-1-3-Diabète sucré

Il est lié à l'extension de la fibrose pancréatique aux îlots de Langerhans. Le diabète insulino-dépendant survient habituellement après 15 ans et est souvent précédé d'une intolérance aux hydrates de carbone. Sa fréquence est de 2 à 8 % selon les études, mais l'allongement de l'espérance de vie va probablement en augmenter la fréquence.

IV-1-4-Atteinte hépatobiliaire

Elle augmente avec l'âge et elle est d'environ 10 % entre 10 et 15 ans. Différents types d'atteinte peuvent être observés :

- une lithiase biliaire, le plus souvent symptomatique
- une stéatose hépatique, fréquente sur le plan histologique, isolée ou associée à une cirrhose
- une cirrhose.

IV-1-5-Autres manifestations

Différents types d'atteinte peuvent être observés :

- Arthropathies. Leur prévalence est estimée à environ 10 %. Des arthrites non spécifiques sont possibles pour lesquelles un mécanisme immunologique par complexes immuns est évoqué. Une arthropathie secondaire à la prise de fluoroquinolone doit être éliminée.
- Myocardiopathie, plus fréquente chez le nourrisson
- Syndrome de perte de sel avec déshydratation aiguë à l'occasion d'une hyperthermie ou d'un coup de chaleur.
- Retard pubertaire dans les deux sexes
- Problèmes psychologiques et sociaux qui nécessitent une prise en charge parfois lourde.

V- DIAGNOSTIC

V-1-Test de la sueur

Il reste un examen clé du diagnostic. Un taux de chlore supérieur à 60 mEq/L permet de retenir pour affirmer le diagnostic de mucoviscidose, s'il s'ensuit dans un contexte clinique évocateur.

La méthode de référence de Gibson et Cooke mesure la concentration de chlore sur un échantillon d'au moins 100 microgrammes de sueur.

D'autres pathologies peuvent néanmoins s'accompagner d'un taux de chlore sudoral élevé (Anorexie mentale, dysautonomie, cholestase familiale...). Les principales causes d'erreur relèvent en fait de problèmes techniques.

V-2-Différence de potentiel nasal

Elle permet d'apprécier les passages ioniques épithéliaux transmembranaires. Les différences de potentiel nasal sont significativement plus élevées au cours de la mucoviscidose : inférieure à -30 mV et allant de 10 à -15 mV chez le sujet sain.

V-3-Etude du gène CFTR

La présence de deux mutations affirme le diagnostic, mais l'absence de mutation ne l'élimine pas. Toutes les mutations ne sont pas identifiées. La recherche de mutation est indiquée dans un certain nombre de situations :

- Enquête familiale chez des parents atteints de mucoviscidose ; cette identification, nécessaire au conseil génétique pour les parents et apparentés permet un dépistage anténatal.
- Suspicion de mucoviscidose et formes atypiques.

DEUXIEME PARTIE

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE

Les traitements de la mucoviscidose sont à l'heure actuelle essentiellement symptomatiques. Ils ont permis une amélioration considérable de la survie. Ils sous entendent une concertation entre les différents intervenants de l'équipe de soins : médecins, kinésithérapeutes, infirmiers, psychologues, assistantes sociales, spécialistes d'organes impliqués (ORL, hépatogastroentérologues...)

I- PRISE EN CHARGE DIGESTIVE ET NUTRITIONNELLE

Si le pronostic dépend principalement de l'atteinte respiratoire, le maintien d'un bon état nutritionnel est essentiel et influence l'état respiratoire. Un régime hypercalorique hyperprotidique doit apporter des apports caloriques de 120 à 150 % des apports journaliers recommandés. Lorsque la dénutrition s'aggrave, des suppléments caloriques sont proposés. En cas d'échec, une nutrition entérale à débit continu (NEDC) nocturne par sonde est indiquée.

I-1-Insuffisance pancréatique exocrine

I-1-1-Extraits pancréatiques

Leur utilisation sous forme de microsphères gastroprotégées à partir des années 80 a transformé le pronostic de la maladie (55).

La posologie, de l'ordre de 1000 à 3000 U lipase / kg sur le nycthémère, est répartie en fonction de l'importance des repas. Les doses sont adaptées selon la clinique et la stéatorrhée. En cas de posologie excessive, des cas de sténose colique ont été décrits.

I-1-2-Supplémentation vitaminique

Elle est nécessaire pour des vitamines liposolubles A, D, E, K. Les recommandations habituelles sont pour la vitamine E 200 à 500 UI / J, vitamine D 400 à 800 UI / j, vitamine A 5000 à 10 000 UI / j. La vitamine K est moins souvent nécessaire.

I-2-Atteinte hépatique

L'acide ursodéoxycholique, grâce à ses propriétés cholérétiques et de cytoprotection, est proposé dans les pathologies cholestatiques. Les études comparatives sont malheureusement rares dans la mucoviscidose mais montrent une amélioration des anomalies biologiques (cytolytiques et/ou cholestatiques) doses dépendantes. Les indications actuelles sont les anomalies biologiques telles l'augmentation des transaminases et / ou de la gammaglutamyl-transférase), les anomalies échographiques avec des signes d'hypertension portale et les lithiases biliaires.

I-3-Reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien est fréquent au cours de la mucoviscidose et mérite une prise en charge adaptée (règles hygiéno-détiétiques et traitement médicamenteux).

I-4-Syndrome d'obstruction intestinale distale

La N-acétylcystéine est utilisée dans syndrome d'obstruction intestinale distale mineur. Dans les cas sévères, des lavements radio-opaques sont utilisés.

I-5-Le diabète

Le diabète est une complication de plus en plus fréquente avec le vieillissement de la population suivie pour mucoviscidose, ce qui justifie à plus ou moins longue échéance un traitement par insuline.

II- PRISE EN CHARGE DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

La sévérité et la chronicité de l'infection bronchique dans la mucoviscidose imposent une stratégie antibiotique tenant compte de l'émergence potentielle de souches résistantes au cours des cures successives. Les antibiotiques sont choisis en fonction de la sensibilité du germe retrouvé (le plus souvent après l'examen cytbactériologique des crachats), de leur pénétration dans les sécrétions bronchiques et de leur tolérance.

Certains antibiotiques ont une activité antibactérienne concentration dépendante (aminosides et quinolones), certains ont un effet post-antibiotique (aminosides) et d'autres temps-dépendantes (bêtalactamines).

Dans la mucoviscidose, un volume de distribution et une clairance augmentés imposent des posologies élevées pour la plupart des bêtalactamines et des aminosides.

Les taux sériques des aminosides, possiblement oto et néphrotoxiques doivent être contrôlés en raison de variations intra individuelles, et adaptés à chaque sujet (taux résiduel et pic sérique) (56). L'administration en une dose unique journalière est intéressante en raison de leur bactéricidie concentration dépendante. Elle permet une augmentation du pic avec un taux résiduel faible, donc sans majoration des effets toxiques.

Les bêtalactamines ont une activité temps-dépendante et sont généralement administrées en trois prises. Les posologies sont également supérieures à celles recommandées.

II-1-Traitement de l'infection à *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae constitue l'un des agents pathogènes les plus fréquents chez les enfants les plus jeunes. Le rôle délétère de *Haemophilus influenzae* sur l'épithélium respiratoire en soi ou par la réaction immunitaire qu'il induit, est moindre que celui de *Staphylococcus aureus* et surtout de *Pseudomonas aeruginosa*. Vingt pour cent (20%) des souches sont productrices de bêtalactamases. Ces souches restent sensibles à l'association amoxicilline-acide clavulanique (57).

II-2-Traitement de l'infection à *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus a été le premier germe reconnu comme responsable d'infection bronchopulmonaire chez les patients jeunes (58).

Sa virulence est liée à sa capacité de se lier à l'épithélium respiratoire et d'échapper aux défenses de l'organisme grâce à la production d'un slime protecteur (59).

La plupart des *Staphylococcus aureus* sont méticilline sensibles. Une monothérapie ou une bithérapie orale de 15 jours suffisent en général pour traiter l'exacerbation.

Dans le traitement des exacerbations, *Staphylococcus aureus* peut être traité par l'oxacilline, la cloxacilline en première intention.

L'acide fusidique et la rifampicine ne doivent pas être utilisés seuls par crainte de l'émergence de résistances.

Si *Staphylococcus aureus* est méticillino-résistant (20 % des souches hospitalières) une antibiothérapie à base de pristinamycine et rifampicine peut être envisagée. Les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) constituent une bonne alternative et il est important de vérifier leur efficacité par dosages sériques (60).

II-3-Prise en charge de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

La colonisation de l'arbre trachéo-bronchique par *Pseudomonas aeruginosa* a une signification toute particulière dans la mucoviscidose. Elle s'accompagne, à plus ou moins brève échéance, d'une exacerbation de la réaction inflammatoire locale et d'une accélération de la dégradation de la fonction respiratoire.

La mise en place de traitements antibiotiques contraignants est en général nécessaire. Selon l'ONM, environ 45 % des patients ont bénéficié de cures d'antibiotiques en 2002 et le nombre de cures est d'environ 3 par an (1). Les raisons de l'extrême vulnérabilité des patients mucoviscidosiques à l'infection par *Pseudomonas aeruginosa* ne sont pas totalement élucidées mais nous allons exposer les principales connaissances dans ce domaine.

II-3-1-Colonisation et infection des voies aériennes supérieures par *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa n'est pas un commensal habituel des voies aériennes de l'homme. En effet, le taux de portage dans la gorge est généralement inférieur à 5% (61). La prévalence dans la mucoviscidose est, en revanche considérablement plus élevée car globalement plus de 60 % des malades ont des expectorations positives pour cette bactérie et plus de 80 % d'entre eux sont colonisés à l'âge adulte (1). La colonisation initiale implique la plupart du temps une souche, non mucoïde et sensible aux antibiotiques.

Les modalités de la contamination, liée à une transmission croisée ou un réservoir environnemental, ne sont toujours pas claires même s'il a été démontré que des souches peuvent infecter plusieurs patients fréquentant le même centre de soins (62).

Par ailleurs les délais entre la primo-colonisation et l'aggravation des signes pulmonaires restent eux aussi assez mal connus en raison de la difficulté à déceler les faibles inoculum dans le poumon profond et des effets délétères inconstants de la bactérie sur les muqueuses respiratoires. Il est fort probable que la durée de cette phase de latence varie en fonction de facteurs individuels (réaction inflammatoire, degré de gravité de la pathologie sous jacente...) et de facteurs bactériens (niveaux de production de divers facteurs de virulence). En outre, un faisceau d'arguments tend à indiquer, aujourd'hui, que l'inflammation bronchique précède l'infection par *Pseudomonas aeruginosa* (39).

L'émergence de clones de *Pseudomonas aeruginosa* de plus en plus résistants aux antibiotiques sous la pression thérapeutique est une des caractéristiques bactériologiques les plus marquantes de la mucoviscidose, même si d'autres souches peuvent venir se surajouter ou remplacer la bactérie initiale.

Ainsi, après un temps plus ou moins long de colonisation et en réponse à des facteurs encore mal définis, apparaissent des bactéries mutantes capables de sécréter des quantités considérables d'un exopolysaccharide visqueux : l'alginate. Ce polysaccharide donne aux colonies en culture un aspect muqueux et filant tout à fait caractéristique, rarement observé chez les

Pseudomonas aeruginosa isolés dans d'autres infections. En formant un biofilm épais et adhérent, l'alginate protège efficacement la bactérie des cellules phagocytaires très abondantes dans les sécrétions bronchiques et diminue sensiblement l'efficacité bactéricide des antibiotiques, en particulier celle des aminosides. Plus exactement, l'alginate favorise le développement d'une sous-population bactérienne tolérante aux antibiotiques (63). La présence de souches muqueuses serait corrélée à une plus grande sévérité des signes respiratoires.

L'apparition de souches mucoïdes traduit donc un passage à la chronicité d'autant plus irréversible que l'activité bactéricide des antibiotiques se réduit considérablement au même moment. L'effet bénéfique de l'antibiothérapie sur la fonction pulmonaire résulterait par une baisse de la production des facteurs de virulence par la bactérie et de la réduction des inoculums bactériens. Si la colonisation trachéo-bronchique par *Pseudomonas aeruginosa* se traduit dans la majorité des cas, par une aggravation plus ou moins prononcée des paramètres respiratoires, il faut toutefois signaler que certains patients tolèrent relativement bien la présence de la bactérie.

II-3-2-Critères bactériologiques

La primo-colonisation bronchique et le passage à des souches mucoïdes sont deux événements qui doivent être clairement identifiés dans la mucoviscidose. La détection la plus précoce possible de la contamination des voies aériennes par *Pseudomonas aeruginosa* peut permettre, en effet, l'instauration d'une antibiothérapie efficace capable d'éradiquer transitoirement le pathogène et d'épargner le capital respiratoire du malade pendant quelques mois, voire quelques années. L'apparition du phénotype mucoïde traduit, en revanche, une implantation presque toujours irréversible de la bactérie et une réduction de l'efficacité bactéricide des agents anti-infectieux. La stratégie thérapeutique ne vise plus à la disparition du germe mais essentiellement à la baisse de l'inflammation bronchique.

L'utilisation conjointe de diverses méthodes d'investigation démontre que la bactérie est acquise progressivement et précocement avec l'âge. Ainsi, dans une étude récente, 97,5% des enfants mucoviscidosiques présentaient à l'âge de trois ans les signes bactériologiques et/ou sérologiques d'une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (64). La présence de *Pseudomonas aeruginosa* peut être détectée par la mise en culture de différents prélèvements mais cette technique n'est pas utilisée en routine.

Il est possible de pallier au manque de sensibilité de la culture par un suivi sérologique incluant la recherche d'anticorps anti-pyocyaniques spécifiques. Plusieurs techniques ont été proposées telles que l'immunoélectrophorèse bidimensionnelle, des réactions immuno-enzymatiques (ELISA), l'immunoblotting de protéines. La sérologie souffre cependant d'un manque de standardisation et ne fait souvent que confirmer la clinique.

L'examen cyto-bactériologique des expectorations reste la méthode de base recommandée pour analyser la flore bronchique des patients mucoviscidosiques (65).

II-4-Contamination, primo-colonisation, colonisation chronique

La présence de *Pseudomonas aeruginosa* dans les prélèvements oropharyngés ou bronchiques d'un patient jusque là indemne de la bactérie doit toujours être considérée comme une primo-infection, indépendamment de critères quantitatifs. On peut donc considérer comme primo-infecté, tout patient ayant au moins un prélèvement respiratoire positif à *Pseudomonas aeruginosa* dans la cadre d'un suivi bactériologique régulier.

La colonisation chronique se traduit, sur le plan bactériologique, par l'isolement régulier de *Pseudomonas aeruginosa* dans les expectorations. On peut retenir le principe que trois résultats positifs successifs sur six mois au cours d'un suivi mensuel ou bimensuel signe le passage à la chronicité, quelle que soit la charge bactérienne. Le développement de colonies muqueuses à partir d'un prélèvement unique peut aussi être considéré comme un critère objectif de chronicité.

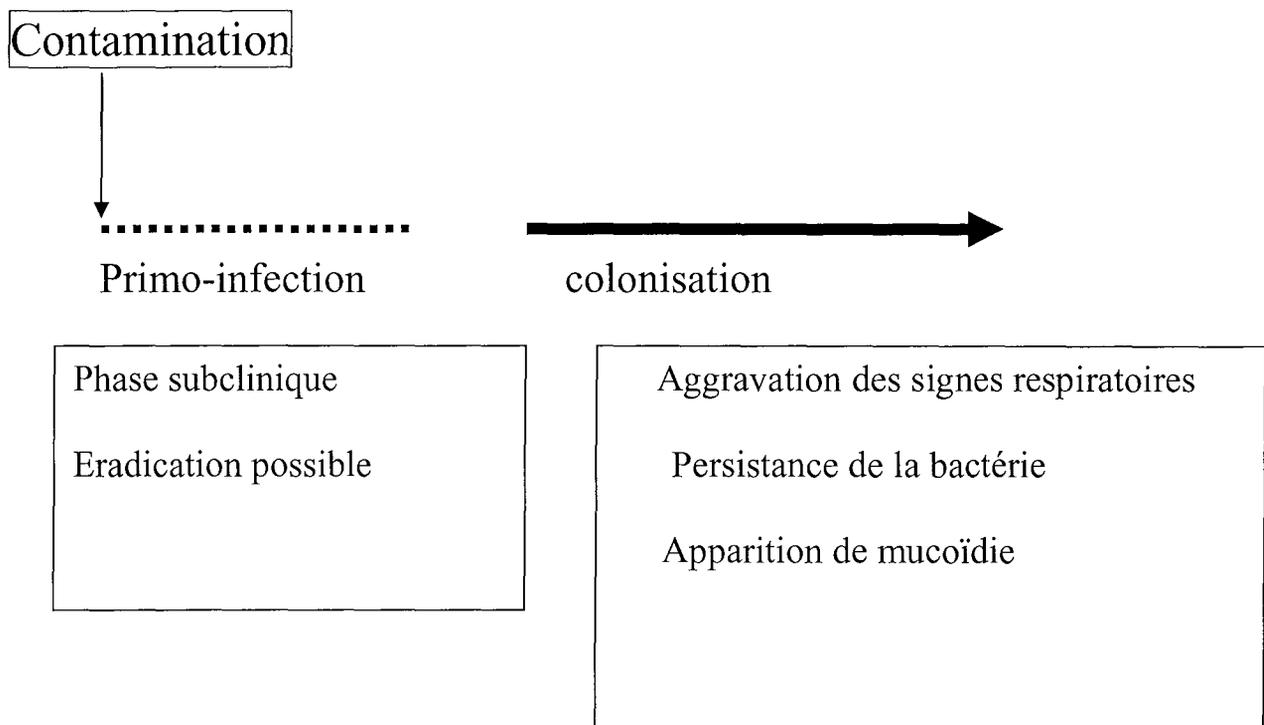


Figure 3 : Infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose

II-5-Comment traiter la primo-infection par *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de la mucoviscidose ?

La réalisation régulière, tous les deux à trois mois, d'examens bactériologiques de l'expectoration est recommandée pour le diagnostic de la primo-infection bronchique. On peut s'aider aussi de tests sérologiques comme la recherche d'anticorps anti-exoprotéine A de *Pseudomonas aeruginosa*.

Une fois le diagnostic confirmé, la plupart des auteurs insistent actuellement sur l'importance du traitement antibiotique précoce et agressif de la primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* car au stade de la colonisation chronique, l'éradication est impossible (66).

Les protocoles des années 90 proposent une cure d'antibiotiques intraveineuse de 14 jours, suivie ou non d'un traitement par aérosols d'antibiotiques à visée prophylactique. C'est une attitude souvent proposée en France actuellement. La cure associe 2 antibiotiques bactéricides et dure 14 à 21 jours ; on associe habituellement une bêtalactamine en 2 ou 3 injections quotidiennes avec un aminoside en doses journalières. L'aminoside le plus utilisé est la tobramycine. Les traitements à domicile sont favorisés. Le premier traitement intraveineux est réalisé en milieu hospitalier. La cure est suivie d'un traitement par aérosols d'antibiotiques (colimycine) pendant 3 à 6 mois.

Un audit effectué au sein du réseau Bretagne-Pays de Loire chez les 83 patients ayant présenté depuis 1992 une primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* montre que

- 71 % ont été traité par voie intraveineuse (le plus souvent par association ceftazidime-tobramycine) et
- 19 % par voie orale (ciprofloxacine) associé à un traitement par aérosols de colimycine pendant au moins toute la durée du traitement par quinolones.

Un relais par aérosols de colimycine est réalisé dans 59 % des cas (que le traitement ait été intraveineux ou oral) pour une durée variable allant de 3 mois à 1 an. On constate une disparition de *Pseudomonas aeruginosa* dans le crachat ou le prélèvement de gorge chez 86,75% des enfants avec un recul de 30 mois.

L'école danoise a mis au point un protocole de prise en charge de la primo-colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (66) : Ce protocole est 3 étapes :

- 1- association pendant 21 jours de ciprofloxacine orale (30 mg/kg par jour en 2 prises) et d'aérosols de colimycine (1 million d'unités 2 fois par jour)
- 2- si le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé plus d'une fois en 6 mois : association pendant 21 jours de ciprofloxacine orale à la même dose et d'aérosols de colimycine en 2 millions d'unités 3 fois par jour.
- 3- si le *Pseudomonas aeruginosa* est isolé pour la 3^{ème} fois dans les 6 mois : association pendant 3 mois de ciprofloxacine orale à la même dose et d'aérosols de colimycine en 2 millions d'unités 3 fois par jour.

II-6-Comment traiter l'infection bronchique chronique (colonisation) par *Pseudomonas aeruginosa* chez le patient atteint de la mucoviscidose ?

II-6-1-Antibiothérapie par voie intraveineuse

Le choix des antibiotiques se fonde principalement sur l'analyse de l'antibiogramme de l'examen cyto bactériologique des crachats qui est réalisé à chaque consultation (en moyenne tous les 3 mois) ou devant une exacerbation aiguë. Le recueil des crachats se fait de préférence le matin à distance du repas au cours d'une séance de kinésithérapie respiratoire.

Les difficultés du traitement résident dans la présence de plusieurs souches dans les crachats avec des phénotypes de résistance différents. En cas de souche multirésistante, c'est à dire résistante à tous les agents d'au moins deux des classes d'antibiotiques suivantes (bêta lactamines, aminosides et quinolones), on pourra s'aider éventuellement d'analyses bactériologiques complémentaires étudiant le pouvoir bactéricide et les associations d'antibiotiques.

On utilise l'association de deux antibiotiques de classes différentes, voire trois de façon à rechercher un effet synergique et à retarder l'émergence de souches résistantes. Les monothérapies par bêta lactamines ou de quinolones (ciprofloxacine) sont à éviter en raison du risque d'apparition de mutants résistants. De plus l'association d'une bêta lactamine et d'un aminoside produit une rémission clinique plus longue qu'une β -lactamine seule. En pratique le plus souvent, on associe une bêta lactamine et un aminoside, la ciprofloxacine le plus souvent per os venant en complément si besoin.

Pour éviter l'apparition précoce de souches résistantes, au niveau du choix de la bêta lactamine, il est préférable d'utiliser des carboxy ou uréido-pénicillines, si elles sont efficaces, avant l'imipénème. Pour les souches ticarcilline-sensibles, cet antibiotique (carboxy-pénicilline) doit être préféré et pour les souches ticarcilline-résistantes, les bêta lactamines de référence sont la ceftazidime, la tazocilline et l'imipénème.

Chez les patients porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant et en cas d'inefficacité des antibiotiques préalablement cités, l'utilisation de la colimycine par voie intraveineuse peut donner des résultats intéressants sans effets secondaires notables.

De fortes posologies doivent être utilisées pour une durée d'au moins 14 jours, en raison de particularités pharmacocinétiques au cours de la mucoviscidose notamment l'augmentation du volume de distribution et des clairances métaboliques et rénales (67).

Pour les aminosides, en raison de variations inter et intra individuel, il faut faire un dosage des taux sériques en début de cure (taux résiduel et pic sérique), de façon à adapter la posologie permettant de préserver une efficacité optimale et de prévenir les effets secondaires oto ou néphrotoxiques.

Les données pharmacodynamiques des antibiotiques sont également à prendre en compte dans l'optimisation des schémas thérapeutiques.

II-6-1-1-Cas des aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques à bactéricidie concentration dépendante et présentent un effet post-antibiotique. Ceci est à l'origine de l'utilisation d'une dose unique journalière de tobramycine, permettant d'obtenir une concentration plasmatique maximale 8 à 10 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI), sans accroissement des effets secondaires (56).

II-6-1-2-Cas des bêtalactamines

Au contraire, les bêtalactamines sont des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendantes sans effet post antibiotique sur les bacilles Gram négatif. Par conséquent, on peut envisager d'optimiser le traitement en augmentant le temps pendant lequel la concentration plasmatique reste supérieure à la CMI en utilisant la perfusion continue sur 24 heures.

L'utilisation de la perfusion continue de la ceftazidime chez des patients atteints de mucoviscidose semble s'avérer aussi efficace que la perfusion discontinue, sans accroissement des effets secondaires. Ainsi, une perfusion continue de la ceftazidime à la dose de 100 mg/kg/j, réalisée chez 17 patients mucoviscidosiques présentant une exacerbation au *Pseudomonas aeruginosa* montrent une amélioration de l'état clinique de 91% des patients au bout de 20 jours de traitement. Cette amélioration dura au moins 4-6 semaines pour 70% de patients suivis (68). Durant la perfusion continue, les taux de ceftazidime sont maintenus constants à 28,4 mg/l soit environ 4 fois la CMI de cet antibiotique vis à vis du *Pseudomonas aeruginosa*. La modalité d'administration en perfusion continue a été retenue par la conférence de consensus de 2002 pour la ceftazidime.

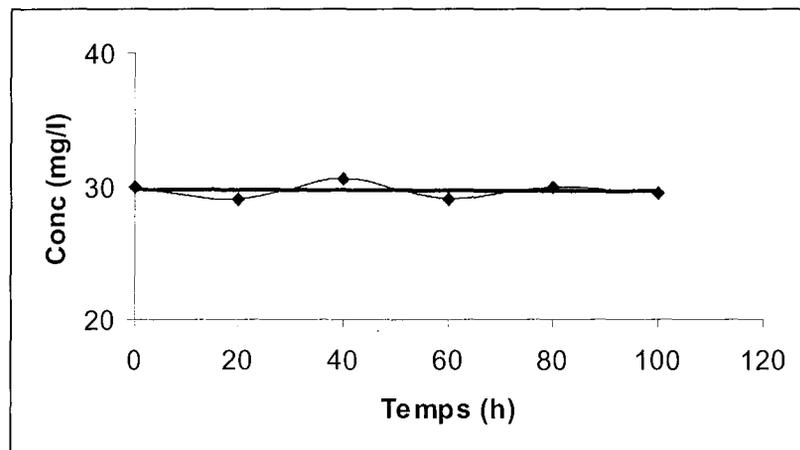


Figure 4 : Profil des concentrations après une perfusion continue de ceftazidime à 100 mg/kg/j chez 10 patients atteints de mucoviscidose. La moyenne des concentrations à l'équilibre est de 28,4 mg/L (68).

II-6-1-3-Les cures d'antibiotiques à domicile

Les cures d'antibiotiques sont de plus en plus souvent réalisées dans le cadre d'hospitalisation à domicile, soit d'emblée, soit en relais de l'hospitalisation traditionnelle. Ceci permet la poursuite de l'école ou d'une activité professionnelle, facilite l'acceptation des traitements et améliore la qualité de vie pour le patient. Selon l'ONM, le nombre de jours de cures d'antibiotiques en 2002 est de 36 jours en moyenne (1).

De plus, les traitements au domicile réduisent les risques d'infection croisée. La prise en charge au domicile n'est cependant réalisable que par des infirmières de ville formées à ce type de traitement et suffisamment disponibles. La mise en place des CRCM doit faciliter la réalisation ou la création de réseaux ville-hôpital, où l'infirmière coordinatrice du CRCM rentre en contact avec l'équipe soignante de ville. L'harmonisation des pratiques de soins et l'interface avec les familles et/ou des patients sont un défi auquel devront les CRCM.

Lors de l'organisation de la cure, elle prend également en contact avec les prestataires de service qui livreront le matériel de perfusion au domicile du patient, et souvent les antibiotiques délivrés par la pharmacie hospitalière. Les antibiotiques sont préparés dans des diffuseurs portables dans des conditions d'asepsie rigoureuse (hotte à flux laminaire) et sous la responsabilité du pharmacien hospitalier.

L'utilisation de ces diffuseurs portables permettant l'administration des ces antibiotiques, facilite l'autonomie des patients.

Lorsque les cures se répètent fréquemment ou que le potentiel veineux périphérique s'amenuise, la mise en place de cathéters centraux à chambre implantables améliore le confort des patients.

II-6-2-Antibiothérapie par voie inhalée

L'intérêt de l'antibiothérapie inhalée est de délivrer directement les antibiotiques à forte dose au site de l'infection endobronchique et d'en diminuer la toxicité en minimisant l'absorption systémique. Elle tient une place importante chez les patients présentant une colonisation bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. En revanche, il n'existe pas d'arguments en faveur du maintien d'une antibiothérapie inhalée pendant les cures d'antibiotiques en perfusions intraveineuses (69).

L'antibiothérapie inhalée quotidienne est bénéfique comme traitement d'entretien de l'infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*, permettant de diminuer les poussées de surinfection bronchique, d'espacer les traitements par voie intraveineuse, de réduire l'inoculum bactérien et d'améliorer les paramètres fonctionnels respiratoires, sans effets secondaires notables.

Les principaux antibiotiques testés ont été les aminosides (tobramycine, gentamicine) et les bêta-lactamines seuls ou en association, ainsi que la colimycine. La plupart des antibiotiques utilisés en nébulisation sont des formes injectables (utilisation hors AMM).

Le développement d'une forme galénique de tobramycine inhalée adaptée à la nébulisation (TOBI®) a permis de mettre en évidence l'efficacité clinique, fonctionnelle respiratoire et bactériologique d'aérosols de tobramycine.

Cet aérosol de TOBI® a été évalué versus placebo, à la dose de 300 mg matin et soir toutes les 4 semaines. Les seuls effets indésirables rapportés avec une fréquence significativement plus élevée sous TOBI® ont été des bourdonnements d'oreille et des modifications de la voix. L'émergence de souches intrinsèquement résistantes à la tobramycine (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*) n'a pas été plus fréquemment observée sous TOBI® que sous placebo. En revanche, l'augmentation de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de la tobramycine a été plus fréquente dans le groupe traité (70).

En pratique, les antibiotiques les plus prescrits par voie inhalée sont la colistine et la tobramycine.

Pour la colistine, la dose habituellement utilisée est de l'ordre de 1 à 2 millions d'unités deux fois par jour.

Pour la tobramycine (TOBI®), la dose recommandée est de 300 mg matin et soir en utilisation discontinue par période de 28 jours entrecoupée de période de 28 jours sous antibiotiques inhalés.

Le principal effet secondaire observé après l'inhalation d'antibiotiques est la survenue d'un bronchospasme, aussi bien après inhalation de colymicine que de tobramycine, dans sa présentation classique ou dans sa forme TOBI®. C'est la raison pour laquelle certaines équipes réalisent la première application d'inhalation d'antibiotiques en milieu hospitalier.

Le choix du matériel de nébulisation est fondamental en terme d'efficacité. Pour que les particules d'antibiotiques puissent atteindre les petites bronches, elles doivent avoir un diamètre de 1 à 5 µm. Les appareils proposés sont des nébuliseurs pneumatiques. Par ailleurs pour des raisons d'observance, il est souhaitable que le temps de nébulisation ne dépasse pas 15 minutes.

II-6-3-Antibiothérapie par voie orale

Le principal antibiotique utilisé par voie orale dans le traitement de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* de la mucoviscidose est la ciprofloxacine. Cette quinolone a fait preuve de son efficacité, mais utilisée seule, elle l'est moins qu'une cure conventionnelle associant une bêtalactamine et un aminoside. Elle peut prolonger le bénéfice d'une cure d'antibiotique par voie intraveineuse. Des effets secondaires digestifs, articulaires ou de photosensibilité peuvent être observés, mais l'émergence rapide de résistance est le risque le plus important. L'utilisation doit rester prudente chez l'enfant de moins de 5 ans pour lequel les données restent rares.

En pratique, la ciprofloxacine par voie orale est le plus souvent utilisée en association avec une bêtalactamine et/ou un aminoside lors des traditionnelles cures d'antibiotiques par voie veineuse.

Dans certains cas, la ciprofloxacine orale, associée à un antibiotique par voie inhalée est utilisée.

Les macrolides, et tout spécifiquement l'azithromycine, sont de plus en plus souvent utilisés dans le traitement de fond de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* de la mucoviscidose. En effet ils ont considérablement amélioré le pronostic des affections respiratoires impliquant le *Pseudomonas aeruginosa*. Les macrolides peuvent agir en diminuant les facteurs d'adhérence du *Pseudomonas aeruginosa*, ils ont également une activité anti-inflammatoire par diminution du taux d'interleukine 8.

Après les premiers résultats encourageants rapportés par Jaffé (71) sur sept enfants, une autre étude randomisée réalisée chez 60 adultes, montre au terme de trois mois une diminution des exacerbations respiratoires, une amélioration de la qualité de vie et un déclin moindre des paramètres fonctionnels respiratoires chez les patients ayant reçu de l'azithromycine 250 mg/j par rapport à ceux du groupe placebo (72). De même une étude britannique portant sur 41 enfants trouve une amélioration de 5,4% du VEMS des patients en période azithromycine par rapport à la période placebo. Enfin, les résultats d'une étude américaine portant sur 185 patients de plus de 6 ans maintient à 168 jours de traitement un bénéfice pour le groupe traité avec un gain de VEMS de 6,21% par rapport au groupe sous placebo et une diminution des traitements antibiotiques par voie veineuse et orale. Compte tenu de ces trois études positives, on conseille de tester l'efficacité de l'azithromycine chez tout patients de plus de 6 ans ayant une infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et d'évaluer l'efficacité du traitement au bout de trois mois avant de décider ou non de la poursuite d'un tel traitement. La dose habituelle est de 250 mg/j à 500 mg/j.

Nom	Spécialité	Posologies	Nombre de prises/jour
Lactamines			
Tircacilline (± acide clavulanique)	Ticarpén® Claventin®	300-500 mg/kg/j	3
Pipéracilline (tazobactam)	Pipérilline® Tazocilline®	300 mg/kg/j	3
Ceftazidime	Fortum®	200-250 mg/kg/j	3
Aztréonam	Azactam®	150-200 mg/kg/	3
Imipinème	Tiénam®	75-100 mg/kg/j	3
Aminosides			
Tobramycine	Nebcine®	10-12 mg/kg/j	1
Amikacine	Amiklin®	30 mg/kg/j	1
Quinolones			
Ciprofloxacine	Ciflox®	20 mg/kg/j en IV	2 à 3
Colistine	Colimycine®	0,1-0,15 MUI/kg/j	2 à 3

Tableau I : Principaux antibiotiques anti-Pseudomonas aeruginosa utilisés par voie intraveineuse (73).

TROISIEME PARTIE

PLACE DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM DANS LA PRISE EN
CHARGE DE L'INFECTION A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

I- STRUCTURE ET MODE D'ACTION DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM

I-1-Structure

La **pipéracilline** est une uréido-pénicilline, pénicilline à très large spectre, allant des Gram positifs aux Gram négatifs notamment le *Pseudomonas aeruginosa*. Elle possède une activité intrinsèque élevée (CMI en général basse) sur la plupart des bactéries qui lui sont sensibles, en raison d'une capacité de pénétration élevée à travers la paroi bactérienne.

Cependant, elle est hydrolysable par de nombreuses bêtalactamases, les pénicillinases des staphylocoques, les bêtalactamases constitutives transférables des bacilles à Gram négatifs.

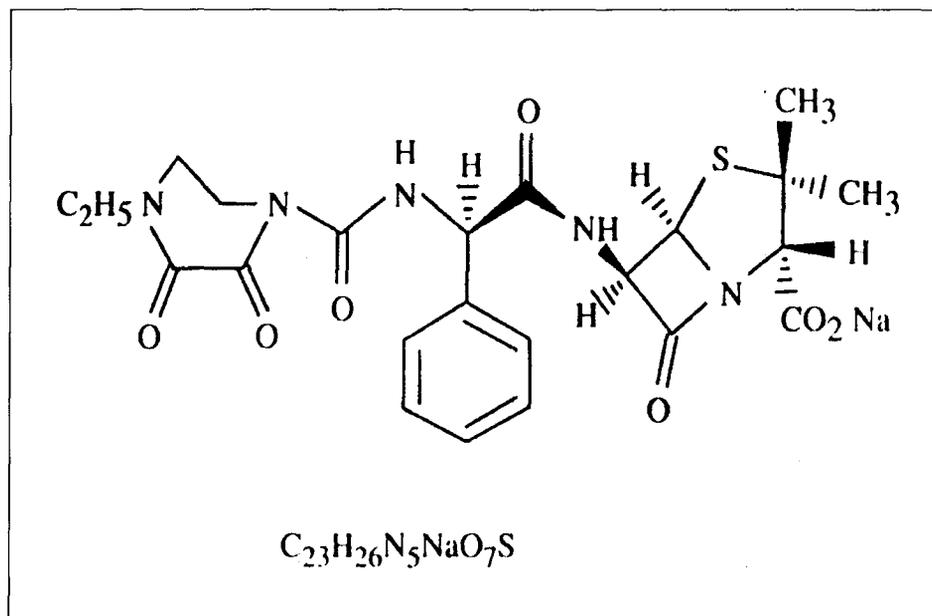


Figure 5 : Structure de la pipéracilline

Le tazobactam, dérivé sulfonique de l'acide pénicillanique est un inhibiteur de bêtalactamases, actif sur de nombreuses enzymes responsables de la résistance de certaines bactéries aux bêtalactamines en général et à la pipéracilline en particulier. Le tazobactam appartient à la famille des bêtalactamines.

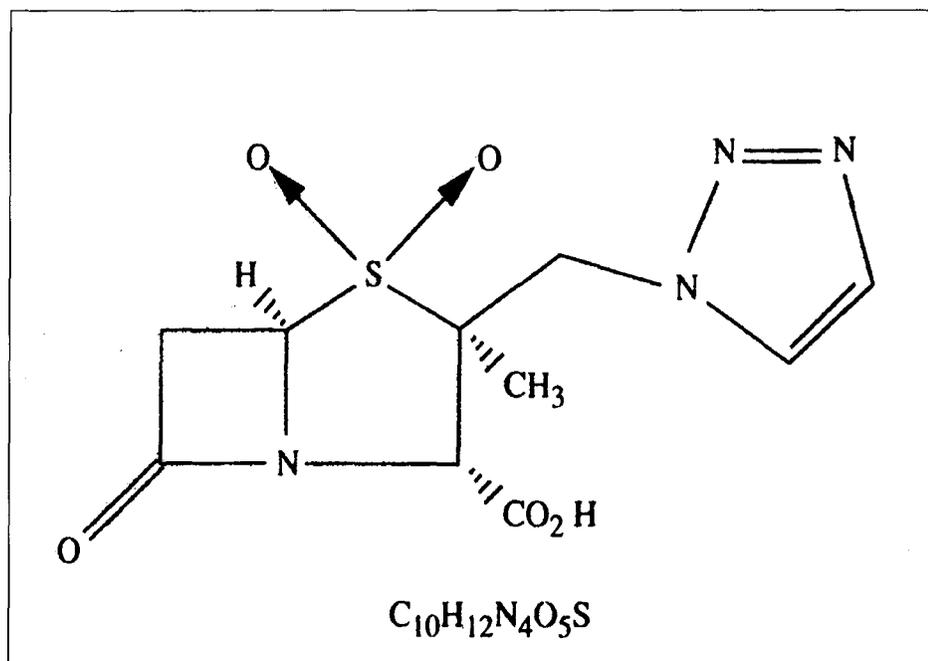


Figure 6 : Structure du tazobactam

I-2-Mode d'action

Comme toutes les bêtalactamines, la pipéracilline bloque la synthèse de la paroi bactérienne. Trois mécanismes concourent à cette activité :

-Pénétration dans la cellule

La puissante activité antibactérienne de la pipéracilline est en rapport avec sa capacité de pénétration à travers la paroi cellulaire et avec sa rapidité à atteindre les protéines cibles.

-Affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (PLP)

Au cours des dernières années, l'affinité des diverses molécules de bêtalactamines pour une ou plusieurs des PLP a été précisée. La pipéracilline, étudiée chez *E.coli* et *Pseudomonas*, possède une affinité importante pour la PLP-3.

A cette action sur la PLP-3, s'ajoute l'affinité de la pipéracilline pour les PLP-1 et PLP-2. Ceci contribue au défaut de synthèse de la paroi et à la lyse bactérienne. Rappelons que les PLP-1 sont responsables de la synthèse de la paroi, la PLP-2 a pour rôle le maintien de la morphologie bactérienne.

-Stabilité vis-à-vis des bêtalactamases

Le tazobactam protège la pipéracilline de l'hydrolyse par les bêtalactamases.
Quel est le mécanisme d'inhibition des bêtalactamases par le tazobactam ?

Le tazobactam est un inhibiteur progressif et irréversible des bêtalactamases, appartenant à la classe des inhibiteurs suicides.

Le tazobactam est un substrat des bêtalactamases. Son affinité pour le site actif de l'enzyme est supérieure à celle de la pipéracilline. Le tazobactam inhibe progressivement la bêtalactamase (phase temps-dépendant) la liaison au niveau du site actif étant stable (liaison covalente).

Ainsi, l'activité enzymatique de la bêtalactamase disparaît progressivement, puis totalement, avant que le tazobactam ne soit totalement consommé. L'inactivation se fait sur la base de 1 mole d'inhibiteur pour 1 mole d'enzyme.

Cependant, pour exercer son action inhibitrice, l'inhibiteur doit franchir la paroi bactérienne et pénétrer dans l'espace périplasmique où est située la bêtalactamase. Cette capacité de pénétration est quantifiée par le rapport entre la concentration d'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50 % de l'enzyme sur les cellules intactes et sur des cellules lysées (indice de pénétration). Cette capacité de pénétration apparaît, voisine de celle du sulbactam et de l'acide clavulanique (74).

L'activité intrinsèque du tazobactam est faible : les CMI pour la plupart des espèces bactériennes sont supérieures ou égales à 128 mg/l, à l'exception cependant des *H.Influenzae*, des *Neisseria*, des *M catarrhalis*, de quelques *Acinetobacter* et *Bacteroides* (CMI 0,5-32 mg/l)

I-3-Spectre d'inhibition des bêta-lactamases

Les réactions d'inhibition de différentes bêtalactamases ont été étudiées par plusieurs auteurs et comparées à celles obtenues par acide clavulanique et le sulbactam. Les résultats montrent que le spectre d'inhibition du tazobactam est plus large que celui de l'acide clavulanique et du sulbactam. Si nous considérons les I50 (concentration d'inhibiteur nécessaire pour abolir 50 % de l'activité enzymatique en 15 minutes) du tazobactam, de l'acide clavulanique et du sulbactam vis-à-vis des céphalosporinases du *P.aeruginosa*, les valeurs sont respectivement 16 µM, > 100 µM, > 80 µM.

Comme l'acide clavulanique, le tazobactam inhibe puissamment les enzymes de type TEM (temoxillinase), OXA (oxacillinase), PSE (carbénicillinase), enzymes le plus souvent de déterminisme plasmidique, transférables, fréquents chez les bacilles à Gram négatif. L'activité du sulbactam sur ces enzymes est plus faible (74).

Les bêtalactamases à spectre élargi récemment décrites (TEM-3 à TEM20) sont inhibées par le tazobactam et l'acide clavulanique. L'activité inhibitrice du sulbactam sur ces enzymes est faible (75).

Le tazobactam est un inhibiteur des céphalosporinases à déterminisme chromosomique des bacilles à Gram négatif, plus puissant que le sulbactam, tandis que l'acide clavulanique n'a qu'une activité faible ou nulle sur ces enzymes.

I-4-Induction des bêtalactamases

Les céphalosporinases chromosomiques des bacilles Gram négatifs notamment *Pseudomonas aeruginosa* sont inductibles : la présence de bêtalactamines accroît la production d'enzymes, et cette induction est parfois à l'origine de la résistance naturelle de ces bactéries.

Le pouvoir inducteur est mis en évidence et quantifié :

- soit de façon directe : mesure de l'activité enzymatique avant et après incubation de la culture bactérienne au contact de différentes concentrations de l'antibiotique supposé inducteur.

- soit de façon indirecte : mise en évidence d'un effet antagoniste entre l'inducteur et la bêtalactamine hydrolysable par l'enzyme induite : comparaison des CMI de cet antibiotique seul ou associé à l'inducteur.

De nombreux travaux ont recherché le pouvoir inducteur possible du tazobactam en comparaison avec celui des deux autres inhibiteurs de bêta-lactamases.

Les effets inducteurs et antagonistes possibles du tazobactam ont été plus étudiés par Akova (76) en association avec la pipéracilline sur les souches du *Pseudomonas aeruginosa*. L'association pipéracilline-tazobactam n'a pas montré d'action antagoniste significative sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Cette association serait très peu inductrice de bêtalactamases. Cependant l'association pipéracilline-acide clavulanique a montré une activité antagoniste significative sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

L'étude de l'induction de la production de céphalosporinase par des souches de *Pseudomonas aeruginosa* (Tableau II), montre que ce pouvoir inducteur faible ou nul pour le tazobactam et le sulbactam est par contre élevé pour l'acide clavulanique.

Facteur multiplicatif de la production de céphalosporinases			
Espèces	Ac clavulanique	Sulbactam	Tazobactam
<i>M.morganii</i>	7	0	0
<i>E.cloacae</i>	37	0	0
<i>S.marcescens</i>	61	6	2
<i>P.aeruginosa</i>	4	0	0

Tableau II : Induction de la production de céphalosporinases par les inhibiteurs de bêtalactamases (8µg/ml) chez des souches sauvages de *Pseudomonas aeruginosa* (75).

Il est considéré actuellement que le tazobactam, tout comme le sulbactam, et à la différence de l'acide clavulanique, n'induit en général pas la production de céphalosporinase chez des souches appartenant aux espèces productrices inductibles et n'a pas d'effet antagoniste sur l'activité des bêtalactamines associées et plus particulièrement de la pipéracilline.

I-5-Spectre d'activité de l'association pipéracilline-tazobactam

I-5-1-Sur les gram positifs

L'association pipéracilline-tazobactam possède un spectre allant des germes à gram positif jusqu'au gram négatif. Parmi les grams positifs, cette association possède une bonne activité sur le *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative. L'activité de la pipéracilline sur ces souches est totalement restaurée par l'association avec le tazobactam (77) : CMI 0,5-2 mg/l, diminuée d'un facteur 16.

L'activité de la pipéracilline sur les streptocoques A, B, C, G et non groupables, de même que sur le *Streptococcus pneumoniae* est bonne : la CMI est de 0,03 mg/l. Cette activité n'est pas modifiée par l'addition de tazobactam.

La pipéracilline est active sur la majorité des entérocoques (CMI 2-4 mg/l) et les *Listéria*.(2 mg/l). Cette activité sur ces espèces n'est pas modifiée par l'addition de tazobactam.

I-5-2-Sur les gram négatifs

Il est admis que l'activité de l'association pipéracilline-tazobactam comme celle des autres associations bêtalactamines-inhibiteurs de bêtalactamases est corrélée avec le niveau de production d'enzyme. Les souches productrices à haut niveau sont souvent résistantes aux associations. Ainsi sur les entérobactéries, il existe une sensibilité inconstante de souches productrices de bêtalactamases.

Le Groupe d'Etude de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêtalactamines GERPB surveille à partir des laboratoires de microbiologie de centres hospitalo-universitaires, l'évolution de la résistance chez cette espèce en France (78).

En 1999, quinze centres ont participé à la surveillance annuelle. Le but de cette étude était de faire le bilan des sensibilités de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques et des mécanismes de résistance de ce germe aux bêtalactamines (79). Durant trois semaines, des souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été recueillies dans les quinze hôpitaux sélectionnées. L'origine des souches était l'hôpital, les services hospitaliers et des produits pathologiques.

Les CMI des antibiotiques couramment utilisés contre le *Pseudomonas aeruginosa* (pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline, ticarcilline-acide clavulanique, ceftazidime, imipénème, amikacine, tobramycine, ciprofloxacine) ont été évaluées pour chacune des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées.

Les bêtalactamases produites ont été détectées et identifiées.

6 sérotypes O de *Pseudomonas aeruginosa* ont été isolés. Le sérotype O6 est prédominant à 15,3 %.

La sensibilité aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* se présente comme suit :

Antibiotique	Isolats (n = 738)			Hors mucoviscidose (n = 701)	Mucoviscidose (n = 37)
	Sensible (%)	Intermédiaire (%)	Résistant (%)	Sensible (%)	Sensible (%)
Ticarcilline	58	20	22	58	62
Ticarcilline-acide clavulanique	58	21	23	58	62
Pipéracilline	73	10	17	73	73
Piperacilline-tazobactam	82	19	26	82	82
Ceftazidime	76	19	5	76	73
Imipénème	81	4	15	82	59
Amikacine	62	25	13	64	27
Tobramycine	71	2	27	70	89
Ciprofloxacine	60	4	36	60	59

Tableau III : sensibilité aux antibiotiques (%) de souches de *Pseudomonas aeruginosa* (79)

On constate que l'association ticarcilline-acide clavulanique ne permet pas de récupérer une meilleure activité. Par contre une association pipéracilline-tazobactam permet de récupérer 9 % de souches sensibles.

Les souches isolées de patients atteints de mucoviscidose étaient moins sensibles à l'amikacine et à l'imipénème, mais plus sensibles à la tobramycine.

La sensibilité de la pipéracilline vis à vis du sérotype le plus répandu (O6) est de 80 %.

La répartition en pourcentage des mécanismes de résistance aux bêtalactamines était la suivante :

Mécanismes de résistances aux bêtalactamines	1999 (n = 738 isolats)
Hors résistance à l'imipénème	
-Absence de mécanisme de résistance	58,2
-bêtalactamases acquises	7,1
- bêtalactamase acquise + céphalosporinases	2
-céphalosporinases	12,5
-céphalosporinases +résistance non enzymatique	4,9
-résistance non enzymatique	14,5
-autre mécanisme	0,8
Résistance à l'imipénème	19

Tableau IV : Distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines (%) parmi les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* (79)

Les céphalosporinases sont les enzymes majoritaires. Parmi les bêtalactamases acquises, la carbénicillase PSE-1 constitue une forte proportion avec 75 %, suivie de TEM-2 à 19,4 % et des oxacillinases OXA à 7,5 %.

Les concentrations minimales inhibitrices (mg/l) des antibiotiques évaluées vis-à-vis des 738 isolats de *Pseudomonas aeruginosa* et selon les types de résistance PSE-1 (carbénicillase), Case (céphalosporinase hyperproduite), RNE (Résistance non enzymatique) montrent les résultats suivants :

Antibiotique	Sensibles	PSE-1	Case	RNE	Case + RNE
Ticarcline	11,5	> 2048	76,1	60,4	138,6
Ticarcline-acide clavulanique	12,3	731,3	98,3	57	149,7
Pipéracilline	3,4	428,4	115,2	10,6	65,5
Piperacilline-tazobactam	2,3	45,7	28,6	9,6	39,8
Ceftazidime	1,9	3,8	25,3	4,2	25,1
Imipénème	1,3	2,4	3,9	1,6	4,5
Amikacine	6,9	36	14,1	8,9	11,8
Tobramycine	1,8	118	32,5	4,5	16,9
Ciprofloxacine	0,5	23,3	11,8	3	20,8

Tableau V : Moyenne des concentrations minimales inhibitrices (mg/l) pour des antibiotiques vis-à-vis de 738 isolats de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction du mécanisme de résistance aux bêtalactamines (79).

Ces résultats de CMI montrent bien que seule la CMI de l'imipénème reste basse quel que soit le mécanisme de résistance. L'acide clavulanique ne permet de restaurer significativement l'activité de la ticarcline.

Le tazobactam présente une activité de restauration insuffisante sur les souches productrices de pénicillinases PSE-1 et les céphalosporinases hyperproduites de type Case.

I-6-Pharmacocinétique de l'association pipéracilline-tazobactam

I-6-1-Méthode de dosage

La méthode de dosage validé du tazobactam et de la pipéracilline dans les liquides biologiques décrite par MARUNAKA (80) est une méthode de chromatographie liquide haute performance sur une colonne de phase inverse avec une détection ultraviolette à 220 nm.

La préparation des échantillons de plasma, sérum et bile nécessite une déprotéinisation par l'acétonitrile et une élimination des lipides par le dichlorométhane.

Dans ces conditions, la limite de détection des deux composants est de 1 mg/l dans le plasma, le sérum et la bile.

La présence de constituants endogènes ou d'antibiotiques usuels tels l'amoxicilline, le céfotaxime n'interfère pas avec la méthode décrite.

I-6-2-Etude chez le volontaire sain

I-6-2-1-Concentrations plasmatiques

Pour des doses uniques croissantes de 100 à 1000 mg de tazobactam, les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose perfusée.

L'étude de l'interaction entre pipéracilline et tazobactam après perfusion unique en 30 minutes de pipéracilline 4 g puis tazobactam 0,5 g et du mélange pipéracilline-tazobactam 4g / 0,5g a montré que les concentrations plasmatiques moyennes de pipéracilline ne sont pas influencées par l'administration concomitante de tazobactam. Par contre, les concentrations moyennes du tazobactam sont significativement augmentées au cours de l'administration concomitante de pipéracilline.

L'étude de l'administration répétée de pipéracilline-tazobactam 4g / 0,5 g en perfusion de 30 minutes toutes les 6 heures (Figure VII), a permis de vérifier que les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes très rapidement (Tableau VI) après la fin de chaque perfusion (81) .

Il n'existe pas d'accumulation de la pipéracilline-tazobactam dans l'organisme, ce qui est objectivé par la constance des valeurs des concentrations plasmatiques maximales et des aires sous la courbe.

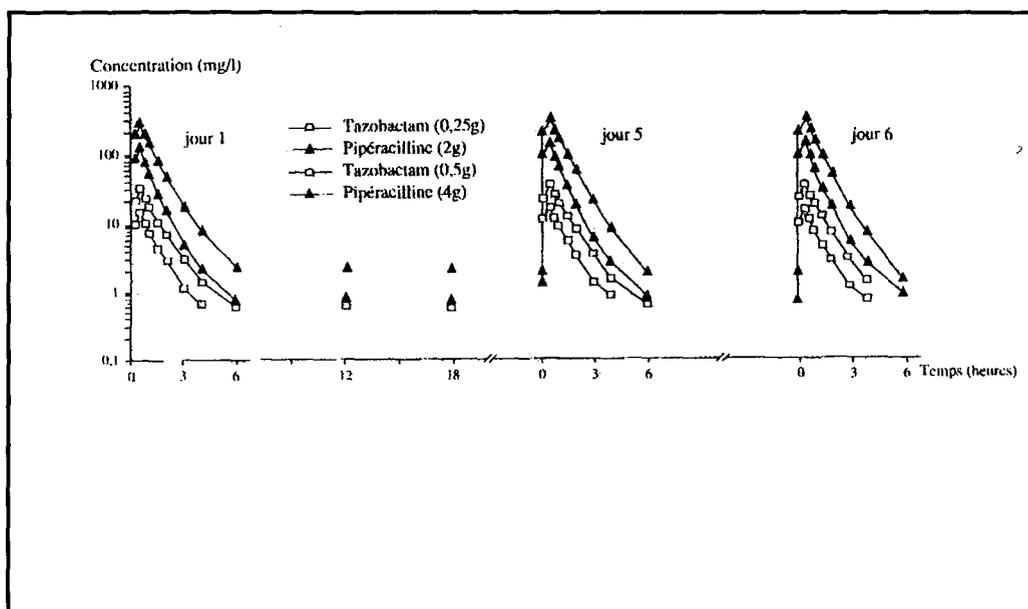


Figure 7 : Concentrations plasmatiques moyennes de pipéracilline et tazobactam. Perfusions de 30 minutes toutes les 6 heures (81).

Temps	0	5'	30'	1h	1,5h	2h	3h	4h	6h	
Perfusion 30 minutes Et dosage après	<u>Pipéracilline</u>									
	0	1,8	298	141	87	47	16	7	1,5	
	<u>Tazobactam</u>									
	0		34	17	12	7	3	1	0	

Tableau VI : Concentrations plasmatiques (mg/l) moyennes de pipéracilline et de tazobactam (81)

I-6-2-2-Distribution

Le volume de distribution et l'aire sous la courbe du tazobactam et de la pipéracilline perfusés seuls ou en association après 30 minutes de perfusion sont les suivants :

Paramètres	Tazobactam		Pipéracilline	
	Seul	+Pipéracilline	Seule	+Tazobactam
Cmax (mg/l)	27	34	284	277
ASC (mg.h/l)	23	41	285	277
Volume de distribution (l)	15	12	12	12
Demi-vie (h)	0,66	0,7	0,87	0,83

Tableau VII: Paramètres pharmacocinétiques moyens du tazobactam et de la pipéracilline après perfusion intraveineuse en 30 minutes de chacun des produits seuls ou en association (81).

Aux posologies recommandées chez l'homme, les concentrations plasmatiques maximales augmentent proportionnellement avec la dose.

La pipéracilline et le tazobactam sont faiblement liés aux protéines plasmatiques, respectivement 21 et 23 %. Cette caractéristique permet de prévoir l'absence d'interaction pharmacologique lorsque l'association pipéracilline-tazobactam est utilisée en pratique courante, ainsi que la rapidité de la diffusion tissulaire de ses deux constituants.

La pénétration tissulaire de la pipéracilline et du tazobactam est plus élevée dans les tissus richement vascularisés (poumon, muqueuse intestinale, muscle) au détriment des tissus faiblement vascularisés (tissu adipeux).

Les valeurs des concentrations tissulaires ont été obtenues après perfusion IV en 30 minutes de l'association pipéracilline tazobactam 4 g/0,5 g (Tableau VIII).

Tissus	Concentrations moyennes de pipéracilline	Concentrations moyennes de tazobactam
Poumons bronches	40	8
Muqueuse intestinale	70	23
Appendice	64	20
Vésicule biliaire	44	20
Peau	94	8
Tissu adipeux	10	2
Muscle	23	3

Tableau VIII : Concentrations tissulaires ($\mu\text{g/g}$) de pipéracilline et de tazobactam après perfusion IV en 30 minutes (81).

Les valeurs obtenues montrent un tropisme prépondérant vis-à-vis des tissus de la sphère digestive, de la peau et des bronches. Ce tropisme bronchique est particulièrement intéressant dans le cadre de la mucoviscidose. Comme nous l'avons déjà souligné, la colonisation trachéo-bronchique par le *Pseudomonas aeruginosa* a une signification toute particulière dans la mucoviscidose. Une bonne prise en charge de l'infection bronchique permet une amélioration du pronostic vital de la maladie.

Des études se sont intéressées à la diffusion de l'association pipéracilline-tazobactam dans les tissus bronchiques (82). Dans cette étude, huit individus âgés de 28-60 ans et souffrant de pneumopathies bactériennes ont été recrutés.

Les germes identifiés sont *E.coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Acinetobacter baumannii*.

Les patients recrutés bénéficient de quatre perfusions de pipéracilline-tazobactam (4g-0,5g) sur 30 minutes à 6 heures d'intervalle.

Les dosages (après la dernière perfusion) réalisés dans les sécrétions bronchiques montrent les résultats suivants :

Temps	Pipéracilline	Tazobactam
0	18,65	5
30 min	29,33	6,86
1h	29,26	5,90
2h	25,27	6,01
4h	22,46	4,13
6h	20,25	4,25

Tableau IX : Concentrations bronchiques moyennes de pipéracilline et de tazobactam (mg/l) après la dernière perfusion (82).

Les concentrations bronchiques laissent apparaître une phase de plateau après la dernière perfusion de pipéracilline-tazobactam.

Les données obtenues après la première perfusion montrent une concentration moyenne de tazobactam de 0,5 mg/l et 12 mg/l pour la pipéracilline dans les tissus bronchiques (83).

Après les trois dernières perfusions, il s'ensuit un phénomène d'accumulation puisque les concentrations se stabilisent à 5 mg/l pour le tazobactam et à 25 mg/l en moyenne pour la pipéracilline. Cette phase plateau dure au moins 6 heures (Tableau IX). Ces concentrations sont largement au-dessus des CMI nécessaires pour une activité efficace vis-à-vis des souches dites « sensibles » de *Pseudomonas aeruginosa*.

Cependant le ratio pipéracilline-tazobactam après perfusion de 4g/0,5g en administrations 4 fois par jour, est d'environ 5 dans les sécrétions bronchiques alors que dans le sérum, il est d'environ 9.

Cette étude permet de comprendre l'importance de l'association piperacilline-tazobactam dans la prise en charge des pneumopathies infectieuses.

L'administration répétée de courtes perfusions de 30 minutes quatre fois par jour permet d'atteindre des concentrations bronchiques stables après la dernière perfusion. Ces concentrations atteignent des valeurs nécessaires pour une action efficace vis-à-vis des germes impliqués dans les pneumopathies infectieuses.

Ces résultats sont à prendre avec précaution puisqu'une étude récente (84) vient de démontrer que les concentrations de tazobactam dans les sécrétions bronchiques chez des patients sous ventilation mécanique, sont parfois en dessous de 4 mg/l lors des administrations discontinues.

I-6-2-3-Métabolisme

La pipéracilline n'est pas métabolisée chez l'homme.

Le principal métabolite du tazobactam identifié chez l'homme est dépourvu d'activité microbiologique et pharmacologique.

I-6-2-4-Elimination

Les demi-vies d'élimination plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam sont inférieures à une heure, et sont environ 50 minutes, lorsqu'ils sont administrés en une injection unique de 4g/0,5g.

Ils sont éliminés essentiellement par voie rénale, associant filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. 65 % d'une dose de pipéracilline sont rapidement excrétés dans les urines, alors que 35 % sont éliminés par voie biliaire. 80 % de la quantité de tazobactam retrouvée dans les urines sont sous forme inchangée, alors que les 20 % restants sont identifiés sous forme du métabolite unique.

Paramètres	Tazobactam		Pipéracilline	
	Seul	+Pipéracilline	Seule	+Tazobactam
Clairance (l/h)	21	12,1	14	14
Kélimination (h^{-1})	1	0,9	0,8	0,8
Demi-vie (h)	0,66	0,7	0,87	0,83

Tableau X: Paramètres pharmacocinétiques d'élimination du tazobactam et de la pipéracilline après perfusion intraveineuse en 30 minutes de chacun des produits seuls ou en association (81).

Les paramètres de la pipéracilline ne sont pas influencés par l'administration concomitante de tazobactam. Il apparaît par contre que la pipéracilline réduit le taux d'excrétion du tazobactam, en interférant probablement par un mécanisme compétitif sur la sécrétion tubulaire de celui-ci (Tableau X).

I-6-3-Etude chez des patients particuliers

I-6-3-1-Insuffisants rénaux

Les demi-vies d'élimination plasmatique de la pipéracilline et du tazobactam augmentent en fonction de la réduction des capacités d'épuration du rein.

Ne subissant pas d'élimination extra-rénale, le tazobactam est plus sensible à une réduction de la fonction rénale que la pipéracilline ; cependant cette différence n'est pas suffisante pour imposer une adaptation posologique du tazobactam indépendante de celle de la pipéracilline.

Cependant on constate qu'une diminution de la clairance rénale s'accompagne d'une augmentation progressive des aires sous la courbe, des demi-vies et d'une diminution de la clairance rénale.

C'est pourquoi il est recommandé d'adapter les doses selon la clairance rénale de la façon suivante :

Lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min, pas d'ajustement.

Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 40 ml/min, il est conseillé de réaliser une dose de 12 g/1,5 g maximum par jour en trois perfusions espacées de 8 heures.

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure 20 ml/min et chez l'hémodialysé, il est conseillé de réaliser une dose de 8 g/1 g maximum par jour en 2 perfusions espacées de 12 heures.

I-6-3-2-Cirrhotiques

Les demi-vies d'élimination de la pipéracilline et du tazobactam augmentent chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sur cirrhose par rapport aux sujets à fonction hépatique normale. Cependant cette variation ne justifie pas d'adaptation posologique de l'association pipéracilline-tazobactam chez les patients cirrhotiques.

I-6-3-3-Interactions pharmacocinétiques

Cas de la tobramycine

Le profil pharmacocinétique de la pipéracilline-tazobactam 4g/0,5g est identique, qu'elle soit associée ou non à la tobramycine en dehors d'une diminution modérée de la demi-vie d'élimination de ses deux constituants.

Les concentrations moyennes de tobramycine sont abaissées de 20 % en présence de la pipéracilline-tazobactam. Cependant ces modifications restent mineures et n'imposent pas d'ajustement posologique lorsque la bêta-lactamine et l'aminoside sont prescrits simultanément (81).

I-7-Efficacité clinique de l'association pipéracilline-tazobactam dans la pathologie respiratoire

Les deux principales stratégies utilisées pour faire face au problème de la résistance bactérienne aux antibiotiques due à la sécrétion de bêtalactamases sont la production de nouvelles bêtalactamines qui résistent mieux à l'inactivation enzymatique et l'administration concomitante de bêtalactamines et d'inhibiteurs de bêtalactamases. Cette dernière approche a l'avantage de préserver le spectre d'activité initial du médicament tout en étendant son activité aux bactéries sécrétrices de bêtalactamases.

L'association du tazobactam à la pipéracilline permet de protéger cette dernière de l'activité hydrolytique des bêtalactamases, et ainsi de restaurer son activité intrinsèque sur les souches productrices et d'élargir son spectre d'activité à : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* méticilline S et de nombreuses souches résistantes de *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* et d'autres bactéries à Gram négatif.

En se basant sur les études précliniques in vitro, on a pu conclure que des concentrations d'environ 4 µg/ml de tazobactam dans le sang et/ou les tissus infectés sont nécessaires pour inhiber les bêtalactamases. La dose de tazobactam a donc été déterminée afin d'atteindre ces concentrations chez l'homme. Les résultats des essais cliniques de phase I ont démontré qu'une dose de 500 mg de tazobactam associée à 4 g de pipéracilline permet d'obtenir des taux de tazobactam d'au moins 4 µg/ml pendant la majeure partie du temps compris entre l'administration de deux doses. Puisque le tazobactam est un inhibiteur suicide qui agit de manière irréversible en inactivant les bêtalactamases, il n'est pas nécessaire de maintenir un taux élevé entre l'administration des doses.

L'efficacité et la tolérance de l'association pipéracilline-tazobactam dans le traitement des infections respiratoires basses ont été évaluées dans plusieurs études cliniques qui différaient par les populations de patients étudiés. D'une manière générale, le taux de guérison atteint 86 % et l'éradication bactériologique obtenue est 89 %. L'éradication bactériologique des souches sensibles concerne 100 % des *Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumoniae*, 95 % des *Streptococcus pneumoniae*, 86 % des staphylocoques dorés et 85 % des *Pseudomonas aeruginosa*.

I-8-Tolérance de l'association pipéracilline-tazobactam

1201 patients ont été inclus dans les essais évaluant l'efficacité de l'association pipéracilline-tazobactam.

Parmi eux, 944 ont été traités par l'association pipéracilline-tazobactam et 167 par l'association pipéracilline-tazobactam plus aminoside.

Les effets indésirables cliniques et biologiques rapportés avec la pipéracilline-tazobactam sont comparables à ceux décrits dans la littérature pour la pipéracilline seule.

Les effets indésirables les plus fréquents et attribuables au traitement sont d'ordre digestif (4,1 %) ou cutané (1,3 %).

Aucun cas de colite pseudomembraneuse documentée n'a été rapporté. Chez 29 patients sur 1110, la survenue d'effets indésirables (essentiellement allergiques) a nécessité d'interrompre le traitement.

Concernant les perturbations biologiques les plus couramment observées sont celles du bilan hépatique. L'incidence de l'élévation des transaminases a été de 5,4 %. L'incidence de l'allongement du taux de prothrombine a été de 0,18 %. 6,3 % des patients ont eu un test de Coombs positif, mais aucun cas d'anomalie hémolytique n'a été rapporté. La fréquence de survenue de l'augmentation de la créatinémie a été de 0,9%.

Aucune modification significative de la flore intestinale n'a été observée, ni pendant, ni après le traitement.

Effets indésirables	Pipéracilline-tazobactam	Pipéracilline
<u>Digestif</u>		
Diarrhée	3,5	2,9
Nausées	0,3	0,5
Vomissements	0,3	0,4
<u>Peau et muqueuses</u>		
Rash cutané	0,5	1,8
Prurit	0,4	0,1
<u>Hépatiques</u>		
ALAT	4,2	3
ASAT	5,4	3
Phosphatases	3,4	3
Bilirubine	1	3

Tableau XI : Profil de tolérance en pourcentage de l'association pipéracilline-tazobactam (85)

II- PLACE DE L'ASSOCIATION PIPERACILLINE-TAZOBACTAM EN PERFUSION DISCONTINUE OU CONTINUE

L'association pipéracilline-tazobactam constitue une famille d'antibiotiques couramment utilisée en thérapeutique, dont l'administration s'effectue généralement de façon discontinue au cours des 24 heures. Cette famille d'antibiotiques est dite temps-dépendant, cela signifie que leur activité est proportionnelle au temps pendant lequel l'antibiotique est en contact avec l'agent infectieux. Il est couramment admis pour ces antibiotiques temps dépendants qu'un des facteurs prédictifs du succès thérapeutique est le temps pendant lequel les concentrations sériques d'antibiotiques sont supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries suspectées ou documentées.

Or, lors d'une administration discontinue les concentrations résiduelles d'antibiotique précédant l'administration suivante sont susceptibles de descendre en deçà du seuil critique constitué par la CMI des germes visés. Il est communément admis que, lors d'infections modérées, la concentration sérique en antibiotique doit être supérieure aux CMI pendant à 40 à 50 % de l'intervalle en deux administrations.

En revanche, en présence d'une infection grave et chez les patients de réanimation dont les paramètres pharmacocinétiques peuvent être grandement modifiés, il est recommandé d'obtenir des concentrations d'antibiotiques supérieures aux CMI pendant 100 % du temps. En outre, lors d'une association d'un antibiotique et d'un inhibiteur de bêtalactames, les concentrations de cet inhibiteur doivent se situer au-delà d'un seuil critique déterminé par le laboratoire. En deçà de ce seuil, nous nous trouvons en présence d'antibiotique seul qui perd l'extension de son spectre d'activité apportée par les inhibiteurs vis-à-vis des bactéries productrices de bêtalactamases avec des risques d'apparition du mutant résistants. Comme pour les concentrations d'antibiotique, lors d'une administration discontinue, les concentrations résiduelles d'inhibiteurs des bêtalactamases précédant l'administration suivante peuvent se trouver en dessous de ce seuil de ce seuil d'activité.

Pour répondre à ces problèmes de concentrations descendant sous un seuil critique (tant pour l'antibiotique que pour l'inhibiteur des bêtalactamases) une solution pourrait être apportée par un mode d'administration continu.

Les deux modalités d'administration ont été comparées par Pedeboscq dans son étude (86) chez des patients admis en réanimation digestive. Les critères d'inclusion sont les suivants : patients des deux sexes, âge compris entre 18 et 75 ans, présence d'une probable infection justifiant un traitement par l'association pipéracilline-tazobactam ou présentant une infection d'origine digestive nosocomiale secondaire, extra œsophagienne. Les critères de non inclusion sont les suivants : insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère, insuffisance circulatoire aiguë, infection dont le micro-organisme causal, isolé ou probable, n'est pas une entérobactérie ou un bacille anaérobie sensible à l'association pipéracilline-tazobactam et à l'ofloxacine, infection communautaire, malade ayant déjà été traité dans les 15 jours précédents l'étude par l'association pipéracilline-tazobactam.

A l'inclusion la moyenne des clairances de la créatinine de 7 patients inclus d'âge moyen de 58 ans, est de 87 ml/min ce qui est légèrement inférieur à la normale. Cinq patients ont été inclus après une infection post-opératoire et deux dans le cas d'une pancréatite aiguë. Les germes identifiés sont des entérobactéries, des cocci gram positif, des entérocoques et des anaérobies.

Après inclusion, les patients sont randomisés soit dans le bras discontinu ou soit dans le bras continu. Après prélèvements sanguins, les taux sériques de pipéracilline et tazobactam sont dosés.

Les courbes concentrations-temps de la pipéracilline en mode continu montrent une phase plateau entre 6 et 8 heures avec une concentration à 55 µg/ml et qui se maintient aussi longtemps que la perfusion s'effectue (Figure 8).

Les courbes concentrations-temps de la pipéracilline en mode discontinu montrent une concentration maximale à 210 µg/ml au bout d'1 h après le début de la perfusion, au bout de 4 heures la concentration intermédiaire est 16 µg/ml et enfin vers la 8^{ème} heure après le début de la perfusion la concentration résiduelle est proche de 0 (Figure 9).

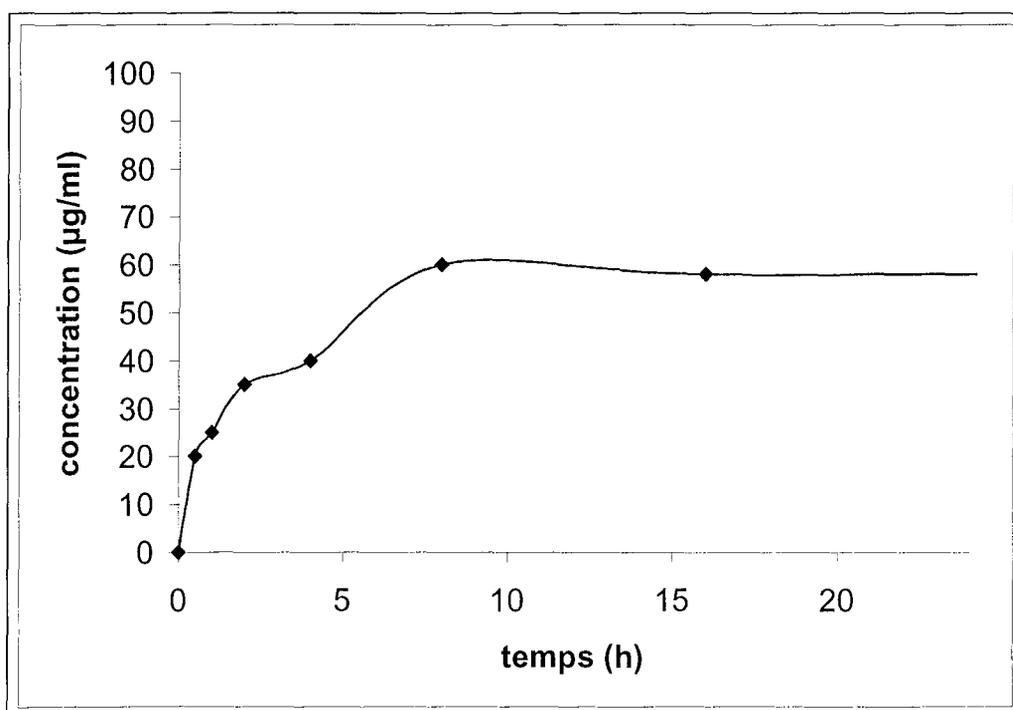


Figure 8 : Concentrations moyennes en pipéracilline-groupe d'administration continue (86)

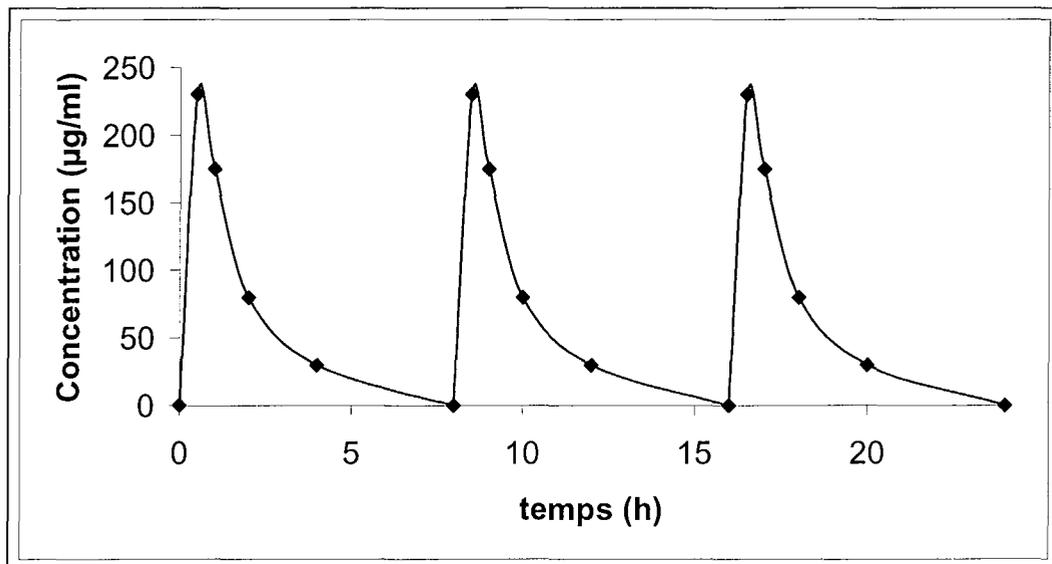


Figure 9 : Concentrations moyennes en pipéracilline-groupe d'administration discontinue (86)

Les courbes concentrations-temps du tazobactam en mode continu montrent une phase plateau obtenue entre 6 et 8 heures avec une concentration à 5 µg/ml et qui se maintient aussi longtemps que la perfusion s'effectue (Figure 10).

Les courbes concentrations-temps du tazobactam en mode discontinu montrent une concentration maximale à 25 µg/ml au bout d'1 h après le début de la perfusion, au bout de 4 heures la concentration intermédiaire est 3 µg/ml et enfin vers la 8^{ème} heure après le début de la perfusion la concentration résiduelle est proche de 0 (Figure 11).

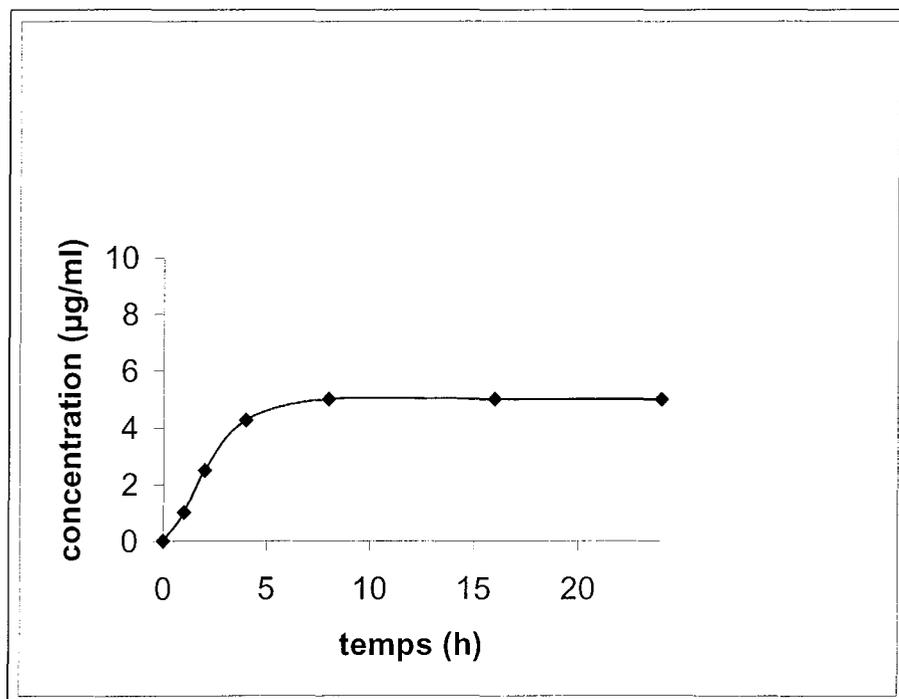


Figure 10 : Concentrations moyennes en tazobactam-groupe d'administration continue (86)

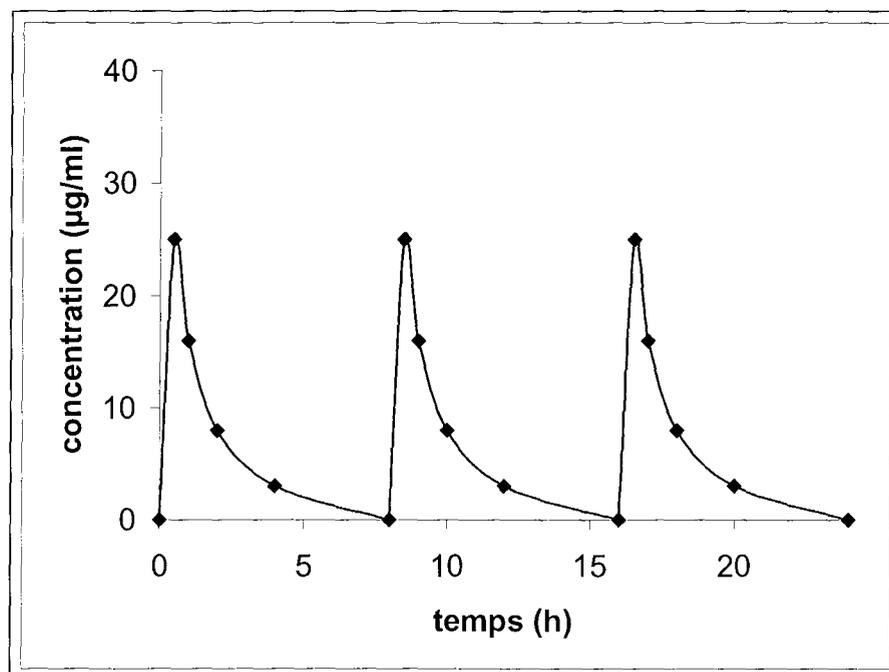


Figure 11 : Concentrations moyennes en tazobactam-groupe d'administration discontinue (86)

Comme on peut le constater, le temps pendant lequel la concentration de la pipéracilline est supérieure à la CMI (CMI=8 µg/ml) vis-à-vis des germes identifiés (salmonelles) est de 100 % dans la modalité de perfusion continue. Il en est de même pour le tazobactam. Par contre, en administration discontinue, les concentrations de pipéracilline et de tazobactam restant supérieures aux CMI sont respectivement de 70 et 50 %. Donc les concentrations de pipéracilline restent en deçà de la CMI de ce germe pendant 30 % du temps ce qui signifie que sur une administration durant 24 heures, les concentrations sont inférieures à la concentration efficace durant 7 heures. Pour le tazobactam, les concentrations sont en dessous du seuil d'efficacité (4 µg/ml) pendant 12 heures.

Cet inconvénient ne survient pas dans le cas du bras continu, les concentrations étant toujours supérieures à la concentration critique. Cette étude plaide aussi pour la réalisation de perfusions continues de pipéracilline-tazobactam afin de maintenir une efficacité maximale au cours du temps.

Dans cette étude (86), les rapports AUIMC (AUC/CMI) sont également utilisés dans les deux modalités d'administration de l'association pipéracilline-tazobactam. Ce rapport introduit par Thomas et col. (87) démontre que la possibilité de développement de résistance par les bactéries gram négatives productrices de bêta-lactamases est drastiquement diminuée lorsque le rapport AUC/CMI est supérieur à 100. Dans l'étude de Pédebosq (86) vis-à-vis des entérobactéries, ce rapport est effectivement supérieur à 100 dans les deux cas d'administration de l'association pipéracilline-tazobactam. Malheureusement, concernant le *Pseudomonas aeruginosa*, dans les deux cas d'administration, ce rapport est malheureusement inférieur à 100, ce qui suppose une possibilité d'émergence de souches résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*.

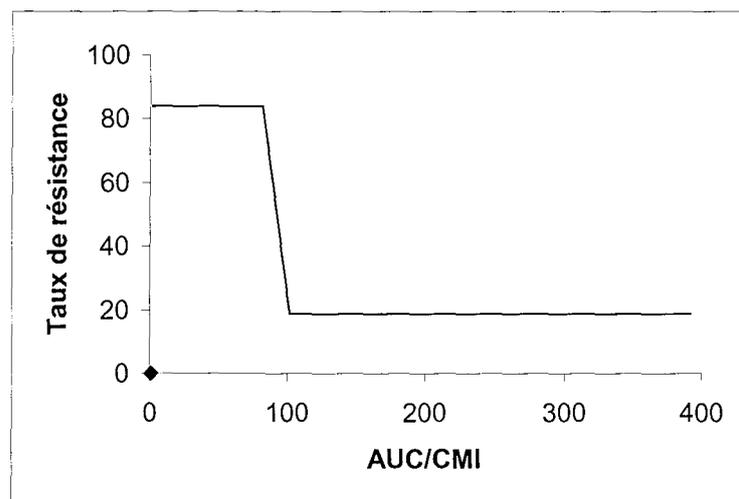


Figure 12 : Relation entre probabilité de développement de résistance par des bactéries productrices de betalactamases et le ratio AUC_{0-24h} / CMI (87).

Une autre étude évalue cette association pipéracilline-tazobactam vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa* chez 11 patients volontaires sains (88). Dans cette étude, l'administration d'une perfusion en continue de 12 g/1,5g de pipéracilline-tazobactam permet d'atteindre une concentration d'équilibre à 37,2 $\mu\text{g/ml}$ pour la pipéracilline et de 2,3 $\mu\text{g/ml}$ pour le tazobactam. Ces concentrations restent supérieures aux CMI données par l'auteur (2-8 $\mu\text{g/ml}$) pendant 100 % du temps compris entre deux administrations. Par contre l'auteur précise bien que lorsque la bactéricidie nécessite un CMI de 16 $\mu\text{g/ml}$, la couverture n'est plus efficace.

Dans le cas d'administration discontinue avec 3g/0,375g de pipéracilline-tazobactam toutes les 6 heures, la concentration maximale obtenue est de 180 $\mu\text{g/ml}$. Ces concentrations restent supérieures aux CMI (comprises entre 2-8 $\mu\text{g/ml}$) pendant 60 % du temps compris entre deux administrations.

Concernant les AUIC, que ce soit en administration continue ou discontinue, le rapport AUC/CMI ne dépasse pas 100.

En administration discontinue, ce rapport est de 68 et en continue, il est de 48 et 96 lorsqu'il est perfusé respectivement 6 et 12 g (88).

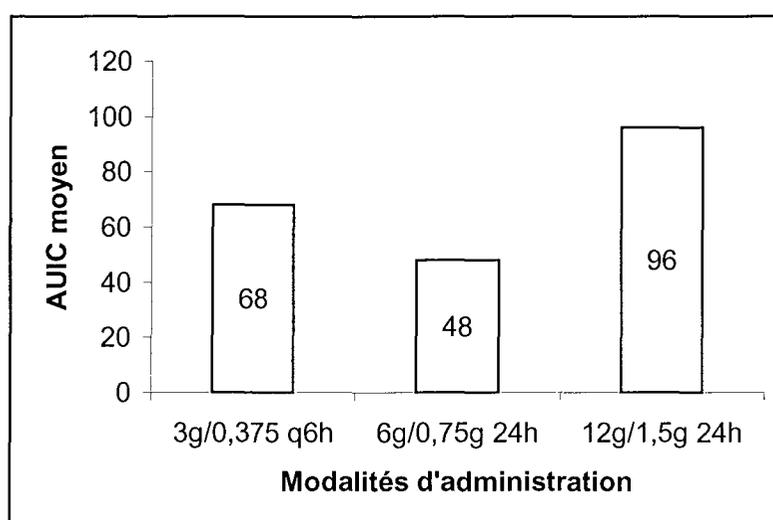


Figure 13 : AUIC moyen lors d'administration discontinue et continue. Le germe identifié est le *Pseudomonas aeruginosa* (88).

L'association pipéracilline-tazobactam est souvent prescrite dans des infections graves à *Pseudomonas aeruginosa*. Dans certaines infections, les souches de *Pseudomonas aeruginosa* impliquées sont sensibles si et seulement si de fortes concentrations de pipéracilline sont utilisées. Dans ce cas, la concentration minimale inhibitrice nécessaire pour atteindre une bactéricidie efficace peut atteindre 64 µg/ml. Malheureusement, cette concentration de 64 µg/ml est supérieure à celle obtenue chez l'individu sain ou chez les patients infectées lors d'administration continue.

En effet, chez les patients admis en réanimation digestive dans l'étude de Pédeboscq (86), la concentration de la pipéracilline à l'équilibre est de 55 µg/ml et chez les individus sains elle est de 37 µg/ml (88).

Certains auteurs ont essayé de simuler des concentrations sériques de pipéracilline qu'il serait possible d'obtenir chez des patients admis en hospitalisation pour administration continue de pipéracilline-tazobactam (89) grâce à des données rétrospectives obtenues chez 254 patients.

Les résultats obtenus utilisent une base de données de patients d'âge moyen de 63 ans, des deux sexes, de poids moyen de 78 kg, avec une créatinine à 10 mg/l. Les prévisions montrent qu'il serait possible d'obtenir des concentrations à l'équilibre variant de 14 µg/ml à 96 µg/ml. La moyenne des concentrations étant de 51 µg/ml (89).

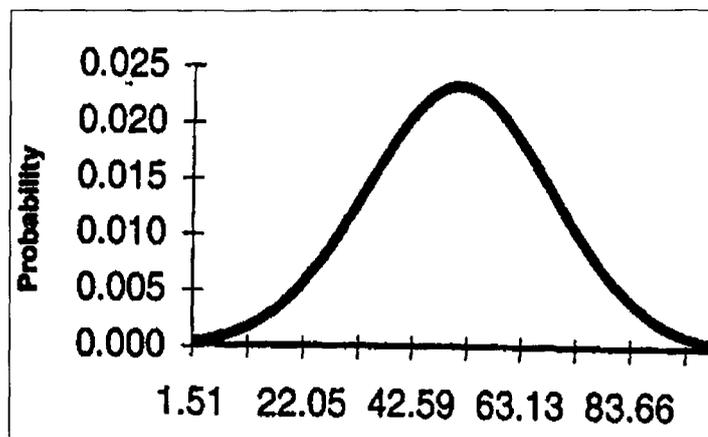


Figure 14 : Profil prévisionnel de concentrations plasmatiques de pipéracilline en perfusions continues sur 24 heures. La valeur moyenne est de 51 µg/ml (89).

Ces résultats nous confirment que la concentration plasmatique moyenne de pipéracilline en administration continue sur 24 heures qu'il est permis d'espérer est d'environ 50 µg/ml. Des valeurs supérieures à cette concentration moyenne sont possibles mais seraient obtenues avec de très faibles probabilités.

Les valeurs prévisionnelles des CMI vis-à-vis des germes isolés sont également évaluées dans cette étude. Concernant le *Pseudomonas aeruginosa*, les CMI obtenues selon les prévisions basées sur des données obtenues en clinique montrent que les CMI pipéracilline-tazobactam vis-à-vis des germes peuvent varier de 0,09 à 64 µg/ml avec une moyenne à 4 µg/ml.

La superposition des concentrations à l'équilibre (C_{ss}) et des CMI montre une courbe de distribution avec un ratio C_{ss}/CMI moyen de 12,62.

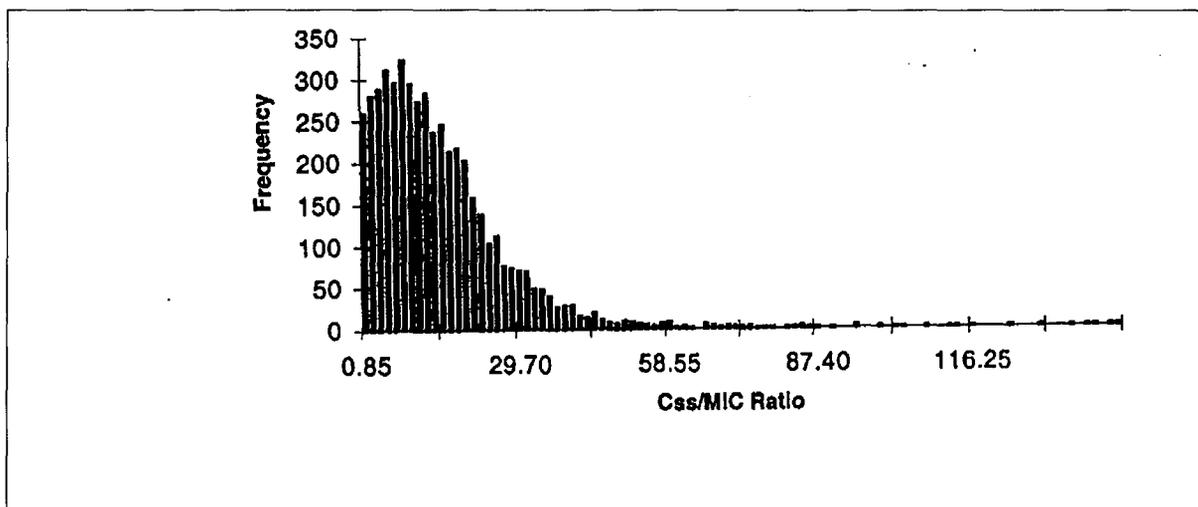


Figure 15: Profil de distribution du ratio C_{ss}/CMI chez des patients recevant une perfusion pipéracilline-tazobactam en mode continue (89).

La distribution du ratio C_{ss}/CMI montre une valeur moyenne d'environ 12.

Mouton (90) essaya de corréler l'efficacité de la ceftazidime sur le *Pseudomonas aeruginosa* et ratio C_{ss}/CMI dans une modalité de perfusion continue.

Il note que la bactéricidie est maximale lorsque le rapport C_{ss}/CMI est supérieur ou égal à 4 durant la perfusion continue.

Dans l'étude de KUTI (89), le ratio moyen de 12 prédit doit néanmoins être pris avec beaucoup de précaution car cette valeur moyenne n'est pas souvent obtenue en clinique. Ainsi il n'est pas exclu dans la perfusion continue de pipéracilline-tazobactam d'observer des valeurs en dessous de 4. KUTI (89) préconise ainsi la mise en place d'études cliniques pour valider les données prédites.

QUATRIEME PARTIE :PROJET

MISE EN PLACE D'UN PROJET D'ETUDE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ADMINISTREE PAR PERFUSION CONTINUE OU DISCONTINUE LORS DU TRAITEMENT D'EXACERBATIONS BRONCHIQUES AIGUES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS LA MUCOVISCIDOSE

CRCM NANCY
2003

Les patients atteints de mucoviscidose et colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* reçoivent des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse soit ponctuellement soit de façon régulière pour le traitement des exacerbations infectieuses aiguës.

L'association pipéracilline-tazobactam fait partie des bêtalactamines régulièrement utilisées et garde une place de choix dans l'arsenal antibiotique à visée anti-*Pseudomonas*.

Comme toutes les bêtalactamines, il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant, ce qui justifie habituellement des administrations pluriquotidiennes.

A l'instar des nouvelles modalités de perfusion continue utilisées pour d'autres bêtalactamines, l'utilisation de pipéracilline-tazobactam est envisageable. L'objectif de la perfusion continue est de maintenir des taux sériques élevés, idéalement situés au-dessus de 8 à 10 fois la concentration minimale inhibitrice et d'éviter ainsi des concentrations sub-inhibitrices sources de l'émergence de résistances bactériennes.

De plus dans cette maladie la clairance et le volume de distribution des médicaments sont particulièrement élevés par rapport à la population normale. Ces éléments sont particulièrement importants du fait de la fréquence de recours aux antibiotiques intraveineux chez les patients atteints de mucoviscidose et donc du risque de voir apparaître des souches de *pseudomonas* multirésistantes.

L'objectif de cette étude est d'étudier la faisabilité de perfusion de pipéracilline-tazobactam en perfusion continue et de comparer les taux plasmatiques observés en perfusion continue aux taux obtenus par perfusion discontinue chez des patients atteints de mucoviscidose.

Dans un premier temps, sur un nombre limité de prélèvements sanguins, nous contrôlerons les taux plasmatiques afin d'étudier la faisabilité du projet. Si les premiers résultats sont satisfaisants, la seconde phase sera la mise sur pied du projet soumis au CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale) de Nancy.

I- MATERIEL ET METHODES

Si l'étude de faisabilité le permet, nous recruterons des patients admis en hospitalisation dans tous les centres mucoviscidose du Nord-Est pour cure d'antibiotiques intraveineuses dans le cadre du traitement d'exacerbations infectieuses aiguës chez des patients infectés par une souche de *Pseudomonas aeruginosa* sensible à l'association pipéracilline-tazobactam.

Chaque patient bénéficiera de deux cures d'antibiotiques en perfusion intraveineuse, selon chacune des deux modalités différentes définies ci-dessous, pour une durée de 14 à 21 jours.

Modalité n°1 : Pipéracilline-tazobactam en 3 perfusions de 4g/0,5g. Chaque perfusion durera 30 minutes. Les perfusions seront régulièrement associées par à une perfusion de tobramycine en dose unique journalière de 10 mg/kg/j sur 30 minutes.

Modalité n°2 : Pipéracilline-tazobactam avec dose de charge de 2g/0,25g sur 30 minutes puis 10g/1,25g en 1 perfusion continue de 23h30, et associées à une perfusion de tobramycine en dose unique journalière de 10 mg/kg/j sur 30 minutes.

Chaque patient sera son propre témoin. Un espacement d'au moins 30 jours sera réalisé entre les deux modalités de perfusion.

L'utilisation de ciprofloxacine à la dose de 750 mg x 2/j per os est laissée à l'appréciation du médecin prescripteur.

La dose de tobramycine recommandée de 10 mg/kg/j peut être adaptée en fonction des doses habituellement utilisées pour le patient ; elle sera éventuellement modifiée en fonction des contrôles de nébcinémie. Le taux résiduel devra rester < 2 mg/L, et le pic plasmatique mesuré à 30 minutes après la fin de la perfusion de tobramycine devra être supérieur à 20 mg/L.

La cure sera débutée à l'hôpital et les prélèvements pour dosage des taux plasmatiques de pipéracilline et tazobactam effectués durant cette hospitalisation.

Pour les perfusions discontinues et pour la perfusion de tobramycine, on utilisera des diffuseurs Baxter portables de type Intermate SV 200.

Pour la perfusion continue, on utilisera des pompes programmables portables.

Les aérosols de tobramycine que reçoivent certains patients seront arrêtés pendant les cures d'antibiotiques IV.

I-1-Critères d'inclusion

Nous avons défini des critères pour la sélection des patients rentrant dans l'étude. Ces critères sont :

- patients atteints de mucoviscidose (test de la sueur positif ou 2 mutations identifiées sur le gène CFTR)
- patients âgés de 18 ans ou plus
- patients ayant une infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* (au moins 3 ECBC positifs sur une période de 6 mois)
- patients avec au moins une souche de *Pseudomonas aeruginosa* sensible à l'association pipéracilline-tazobactam
- patients dont le traitement nécessite la réalisation de cures d'antibiothérapie régulières en perfusion IV
- patients suivis en ambulatoire ou hospitalisés
- patients présentant une exacerbation ou une infection bronchique aiguë définie par la présence de 5 des critères de Smith : augmentation de la toux, modification du volume, de

l'aspect ou de la coloration de l'expectoration, accélération du rythme respiratoire, dyspnée, diminution des valeurs des variables fonctionnelles respiratoires, altération de l'état général, diminution de l'appétit, perte de poids, fièvre.

- Un consentement écrit signé par le patient

I-2-Critères d'exclusion

Nous avons défini des critères d'exclusion des patients rentrant dans l'étude. Ces critères sont :

- insuffisance rénale
- allergie avérée à la pipéracilline-tazobactam ou à la tobramycine
- patients ayant subi une transplantation pulmonaire

I-3-Nombre de patients

Dans le cadre de ce projet, nous avons prévu de recruter 20 patients dans l'ensemble des centres mucoviscidose de la région Est.

I-4-Examens cliniques et explorations fonctionnelles

A l'hospitalisation des patients, après étude des critères d'éligibilité, un recueil des antécédents et de l'histoire de la maladie sera effectuée : sexe, date de naissance, mutations CFTR (ou à défaut valeur du test de la sueur), date du diagnostic de la mucoviscidose, date de la colonisation bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, traitements en cours (antibiothérapie, broncho-dilatateurs, corticothérapie ou anti-inflammatoires, oxygénothérapie, extraits pancréatiques, vitamines, traitement du diabète, suppléments diététiques...).

Un examen clinique sera effectué et en particulier mesure de la tension artérielle, du pouls, de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène (SaO₂).

Un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) avec numération de germes, antibiogramme et mesure de la CMI pour la pipéracilline-tazobactam seront effectués.

Une exploration fonctionnelle respiratoire sera effectuée avec mesure de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), du débit expiratoire moyen à 25-75 % de la capacité vitale (DEM 25-75) et de la saturation en oxygène mesurée à l'oxymètre de pouls.

Des prélèvements biologiques de début de cure seront effectués : NFS (Numération de Formule Sanguine), CRP (Protéine C Réactive), ionogramme, urée et clairance à la créatinine, GammaGT (Gamma-GlutamylTransférase), transaminases, phosphatases alcalines.

I-5-Modalités de préparation des antibiotiques

Les antibiotiques seront préparés à la pharmacie sous hotte à flux laminaire sous la responsabilité des pharmaciens hospitaliers. Ils seront conditionnés dans les diffuseurs portables Baxter de type Intermate SV 200 de 100 ml pour la modalité discontinue et dans les poches en PVC (Polychlorure de vinyle) de 500 ml pour la modalité continue.

Le diluant utilisé sera le chlorure de sodium à 0,9 %.

I-6-Modalités d'administration des antibiotiques et des prélèvements sanguins

L'administration des antibiotiques sera réalisée selon les deux modes énoncés ci dessus.

Pour la pipéracilline-tazobactam en discontinu :

On réalisera 4g/0,5g x 3 / jour (toutes les 8 heures) après reconstitution dans 100 ml de NaCl 0,9 %.

Dans cette modalité, on associera la tobramycine à 10 mg/kg/j perfusée en 30 minutes après reconstitution dans 100 ml de NaCl 0,9 % et /ou de la ciprofloxacine 750 mg per os 2x / jour.

Trois prélèvements sanguins par patient à J2 pour la mesure des taux plasmatiques de la pipéracilline et du tazobactam seront réalisés au deuxième jour de la cure.

Il s'agira de déterminer : les taux résiduels avant perfusion, à 30 minutes après la fin de la perfusion, et à 4 heures après la fin de la perfusion.

Pour la pipéracilline-tazobactam en continu :

A J1, on réalisera un bolus de 2g/0,25 g x en IV dans 100 ml de NaCl 0,9 % sur 30 minutes suivi de la mise en place de la pipéracilline-tazobactam continue 10g /1,25g par jour en IV dans 200 ml de NaCl 0,9 % sur 23 heures et 30 minutes de J1 à J14.

La tobramycine et / ou la ciprofloxacine seront délivrés selon les mêmes modalités que précédemment.

Un prélèvement sanguin par patient à J2 pour la mesure des taux plasmatiques de la pipéracilline et du tazobactam à l'équilibre seront effectués, par exemple 4 heures après le début de la perfusion.

Les prélèvements consistent en 5 ml de sang hépariné. Ils seront centrifugés, congelés à -80 °C et adressés pour dosage CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) à Monsieur le Docteur F. JEHL, Laboratoire d'Antibiologie, Institut de Bactériologie de l'Université Louis-Pasteur, 3, rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France.

Table de saisie des données : Première modalité de cure (Perfusion discontinue) - Cure n°1

VARIABLES ETUDIEES	Avant la cure n°1	J1 Pendant la cure n°1	A J2 de la cure	Fin cure
Histoire de la maladie	x			x
Taille, Poids	x			x
TA, Pouls, fréquence Respiratoire	x			x
Spirométrie : CVF, VEMS, DEM25-75	x			x
Saturation en oxygène	x			x
NFS, CRP, IONOGRAMME, CREATININE	x			x
GammaGT, PA, ALAT, ASAT	x			x
Taux plasmatiques de pipéracilline à J2 : Taux résiduel avant perfusion (Crési) Taux 30 minutes après la fin de la perfusion (Cmax) Taux 4 heures après la fin de la perfusion (Cinter)			x x x	
Taux plasmatiques de tazobactam à J2 : Taux résiduel avant perfusion (Crési) Taux 30 minutes après la fin de la perfusion (Cmax) Taux 4 heures après la fin de la perfusion (Cinter)			x x x	
Taux plasmatiques de tobramycine à J2 : Taux résiduel avant perfusion (Crési) Taux 30 minutes après la fin de la perfusion (Cmax)			x x	
Extrapolation : Pipéracilline AUC 0-24h Tazobactam AUC 0-24h			x x	
ECBC : Identification de germes CMI des germes identifiés vis à vis de la pipéracilline CMI des germes identifiés vis à vis du tazobactam	x x x			x x x
Temps T pendant lesquels les concentrations de pipéracilline et de tazobactam seraient supérieures de 8 à 10 fois la CMI des germes identifiés			x	
Evénements indésirables	x	x	x	x
Traitements concomitants	x	x	x	x

Table de saisie des données (suite) : Deuxième modalité de cure (Perfusion continue) - Cure n°2

VARIABLES ETUDIEES	Avant la cure n°2	J1 Pendant la cure n°2 (perfusion continue)	A J2 de la cure	Fin cure
Histoire de la maladie	x			x
Taille, Poids	x			x
TA, Pouls, fréquence Respiratoire	x			x
Spirométrie : CVF, VEMS, DEM25-75	x			x
Saturation en oxygène	x			x
NFS, CRP, IONOGRAMME, CREATININE	x			x
GammaGT, PA, ALAT, ASAT	x			x
Taux plasmatiques de pipéracilline à J 2 : Taux 4 heures après la fin de la perfusion (Céquilib)			x	
Taux plasmatiques de tazobactam à J 2 : Taux 4 heures après le début de la perfusion (Céquilib)			x	
Extrapolation : Pipéracilline AUC 0-24h Tazobactam AUC 0-24h			x x	
ECBC : Identification de germes CMI des germes identifiés vis à vis de la pipéracilline CMI des germes identifiés vis à vis du tazobactam	x x x			x x x
Temps T pendant lesquels les concentrations de pipéracilline et de tazobactam seraient supérieures de 8 à 10 fois la CMI des germes identifiés		x		
Événements indésirables	x	x	x	x
Traitements concomitants	x	x	x	x

I-7-Expression des résultats

Les courbes des concentrations moyennes de pipéracilline et tazobactam seront représentées pour les deux bras d'administration continue et discontinue.

Les rapports Cmaximale/CMI, Crésiduelle/CMI, Cintermédiaire/CMI et le rapport l'aire sous la courbe AUC/CMI représenté par l'AUC seront calculés pour la pipéracilline et le tazobactam après extrapolation sur une durée de 24 heures pour les deux modalités (en supposant une parfaite reproductibilité des concentrations plasmatiques).

Les temps pendant lesquels les concentrations obtenues de pipéracilline et de tazobactam seront supérieures de 8 à 10 fois la CMI des bactéries identifiées dans les crachats seront extrapolés.

Ces temps seront exprimés en pourcentage du temps pendant lequel les concentrations seront étudiées c'est à dire 24 heures.

Il s'agira de voir si une différence significative est observée au niveau des rapports Cmaximale/CMI, Crésiduelle/CMI, Cintermédiaire/CMI, AUC et des temps T selon les deux modalités de perfusion.

I-8-FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Consentement fait en 2 exemplaires : 1. – remis à la personne
2. – conservé par l'investigateur pendant 15 ans

⇒ Je soussigné, M, Mme, Melle

-Nom :

-Prénom :

-Adresse :

⇒ Le Docteur

Service de pneumologie. Hôpital de Brabois. Rue du Morvan. 54511

Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex

Tél : 03 83 15 34 09

Médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée par le CHU de Nancy (promoteur) sur l'étude des modalités de perfusion de l'association pipéracilline et tazobactam dans la mucoviscidose à l'âge adulte.

⇒ Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires précisant les modalités de déroulement de cette étude

⇒ J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissent utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et précises

⇒ J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision

⇒ J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus, sachant que **je suis libre de refuser** sans que cela ait de conséquence sur la qualité de mes soins.

⇒ Je suis conscient que **je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche** sans supporter aucune conséquence. J'en informerai alors le docteur

⇒ J'ai été informé que conformément à la réglementation sur les études cliniques, le **Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de**

Lorraine a rendu un **avis favorable** pour la réalisation de cette recherche, **en date** du...../...../.....

Je donne mon accord pour participer à cette étude dans les conditions ci dessous

⇒ Cet accord ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leur responsabilité

⇒ Toutes les données et informations qui me concernent resteront **strictement confidentielles**. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

⇒ Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au DocteurService de pneumologie. Hôpital de Brabois. Rue du Morvan. 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex. Tél : 03 83 15 34 09

⇒ Conformément à la "**loi informatique et liberté**" du 6 janvier 1978, je pourrai exercer mon droit de regard et de rectification sur les données me concernant par l'intermédiaire du Dr.....

⇒ Fait à Vandoeuvre-lès-Nancy, le.....

⇒ Signature de l'investigateur (ou du médecin qui le représente)

⇒ Signature de la personne sollicitée

II- RESULTATS DE L'ETUDE DE FAISABILITE

Il ne s'agit en aucun cas d'une étude d'efficacité des perfusions de pipéracilline-tazobactam.

L'objectif de cette étude de faisabilité est d'évaluer les conditions pratiques dans lesquelles peut se dérouler le projet.

Nous avons réalisé les perfusions selon les deux modalités présentées dans le projet sur 5 patients atteints de mucoviscidose admis en hospitalisation pour leur cure habituelle de pipéracilline-tazobactam.

Les dosages sériques ont été réalisés dans le cadre d'une collaboration avec le Laboratoire d'Antibiologie, Institut de Bactériologie de l'Université Louis-Pasteur à Strasbourg.

Les prélèvements sanguins sont effectués par des infirmières et les tubes sont centrifugés et congelés à -80°C par l'interne en pharmacie. L'ensemble des prélèvements mis dans une carboglace est ensuite envoyé au laboratoire pour dosage.

Les résultats présentés ne sont que les informations obtenues à partir de notre étude de faisabilité. Cette étude évalue uniquement les concentrations plasmatiques.

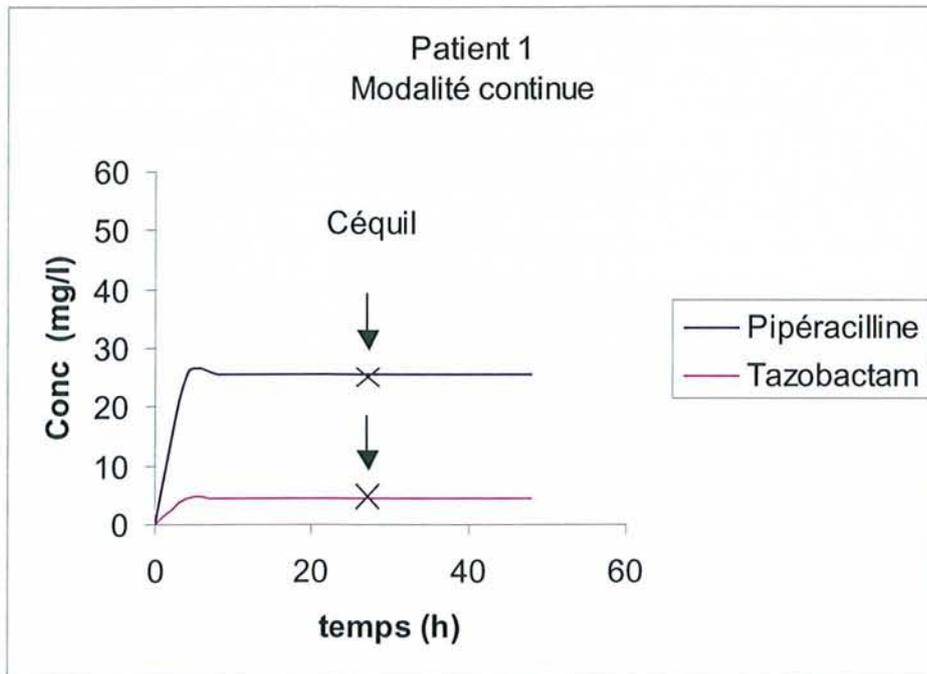


Figure 16 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 1 en modalité continue

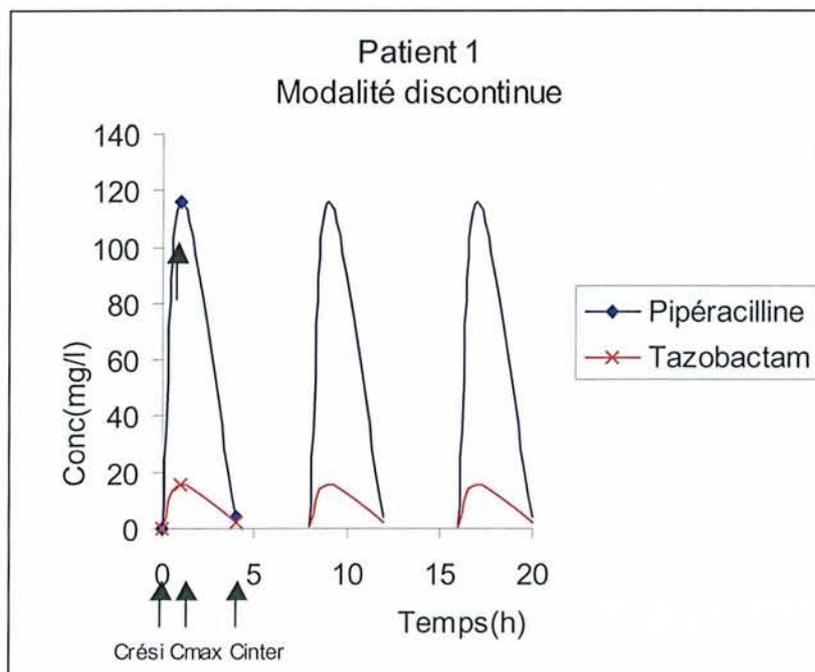


Figure 17 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 1 en modalité discontinue

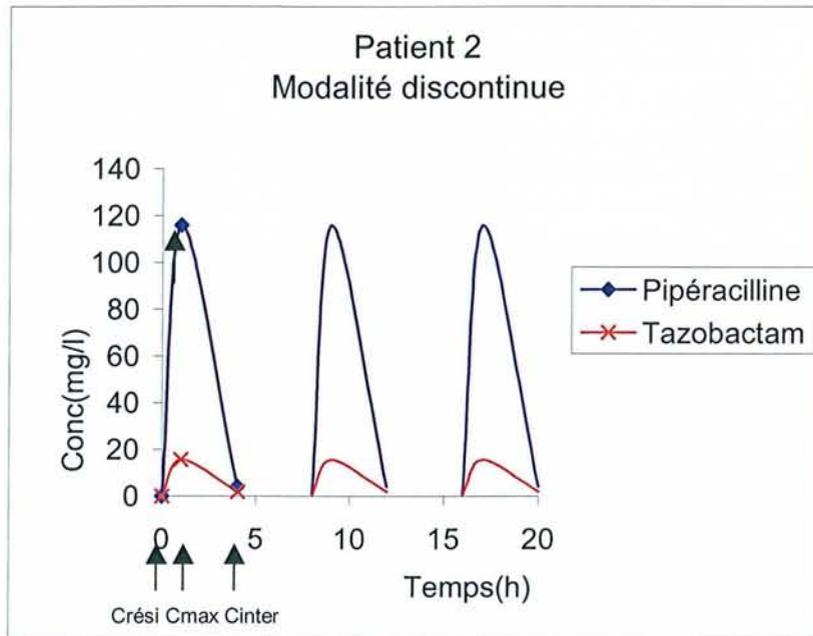


Figure 18 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 2 en modalité discontinue

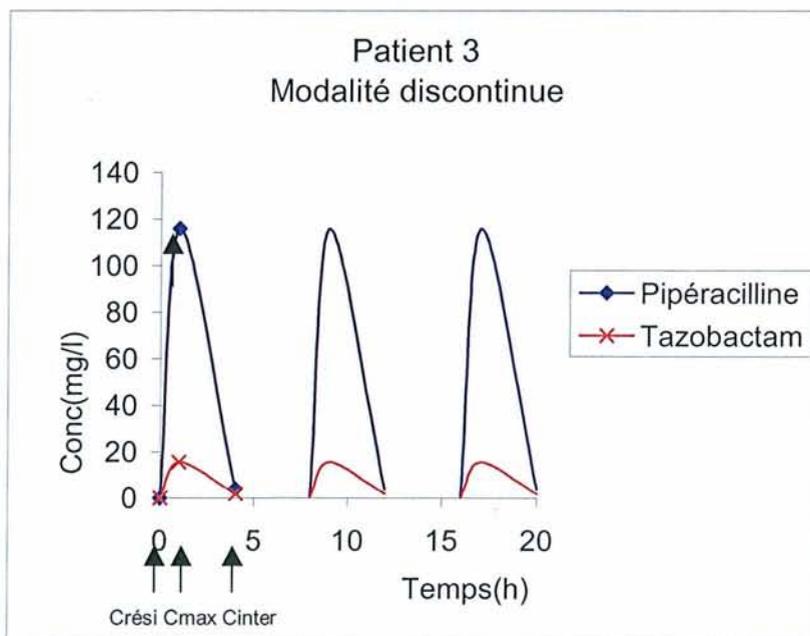


Figure 19 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 3 en modalité discontinue

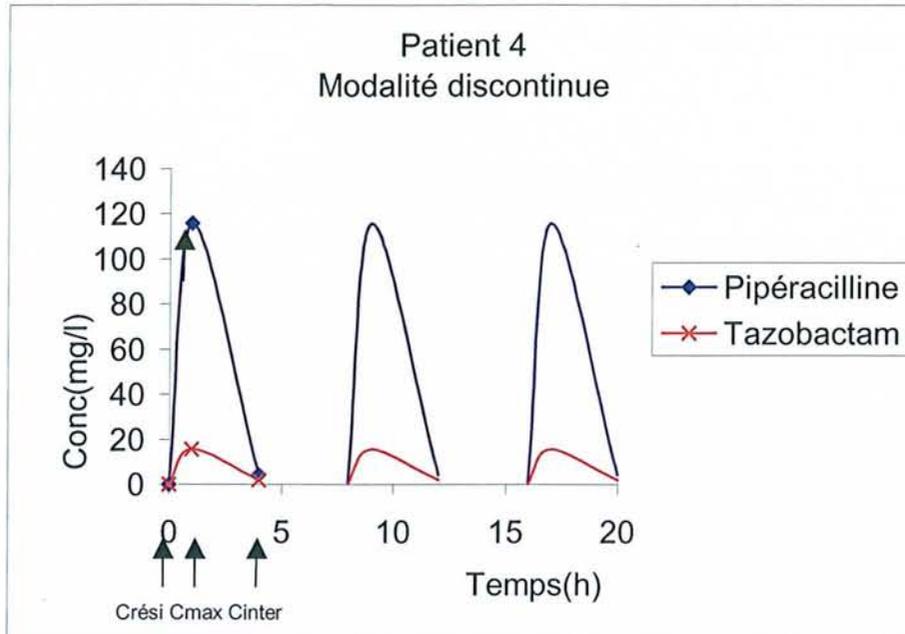


Figure 20 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 4 en modalité discontinue

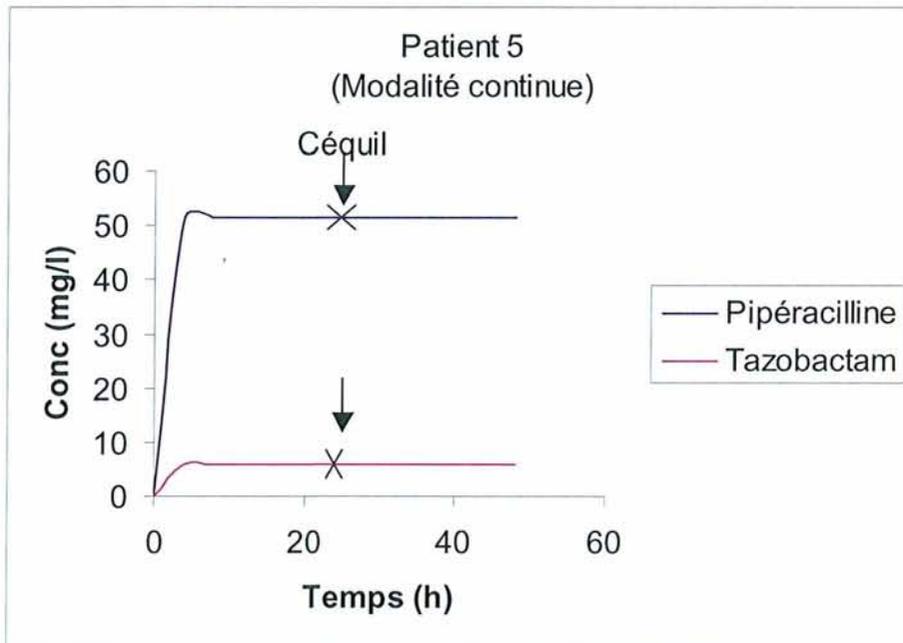


Figure 21 : Profil des concentrations plasmatiques de la pipéracilline-tazobactam chez le patient 5 en modalité continue

L'objectif de notre travail est de comparer les taux plasmatiques de pipéracilline-tazobactam perfusée selon des modalités différentes chez les patients atteints de mucoviscidose.

Cette association pipéracilline-tazobactam, utilisée dans les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose est actuellement perfusée en modalité discontinue. Cette modalité de perfusion laisse suspecter l'obtention de concentrations faibles, pouvant être en dessous des CMI nécessaires pour une efficacité vis à vis du *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans le cadre de la mise en place d'un protocole, nous avons essayé d'étudier la faisabilité d'un projet clinique. Nous n'avons effectivement, aucune idée sur les taux sériques de pipéracilline et de tazobactam obtenus pendant et après les perfusions chez les patients atteints de mucoviscidose. Néanmoins, compte tenu des particularités de certains paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints de mucoviscidose (clairance totale et volume de distribution augmentés), il était impératif de réaliser quelques dosages plasmatiques pour confirmer ou infirmer nos doutes.

La première étape était la planification du projet. Nous avons travaillé avec des patients qui venaient régulièrement au CRCM de Nancy pour leur cure habituelle d'antibiotiques. Un nombre réduit de prélèvement sanguin a été réalisé comme dans le cadre habituel des contrôles plasmatiques de nebcine. En effet, lors des cures d'antibiotiques, les patients atteints de mucoviscidose reçoivent des perfusions de nebcine, un aminoside, ce qui impose des prélèvements sanguins pour contrôle afin d'éviter des complications de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

Les perfusions de pipéracilline-tazobactam ont été réalisées selon les deux modalités continue et discontinue. Comme le montrent ces profils plasmatiques, en modalité continue les concentrations de pipéracilline et de tazobactam atteignent bien un plateau. Néanmoins une variabilité interindividuelle apparaît au niveau de la concentration de pipéracilline : les concentrations au plateau sont de 25 mg/l chez le patient 1 et de 51 mg/l chez le patient 2. Les causes peuvent être multiples : différence de métabolisme, clairance, sexe... Par contre ce phénomène ne semble pas affecter le tazobactam. Ces résultats nous montrent que les concentrations restent supérieures aux CMI théoriques (10-15 mg/l) durant toute la durée de la perfusion.

En modalité discontinue, il apparaît clairement que 4 heures après la fin de la perfusion, les concentrations de pipéracilline et de tazobactam sont drastiquement diminuées. Les taux résiduels sont inférieurs à 0,1 mg/l. Ces concentrations de pipéracilline et de tazobactam ne permettent vraisemblablement pas d'obtenir une efficacité durant la totalité de la perfusion. Ainsi la couverture antibiotique n'est pas optimale dans le cas de la perfusion discontinue.

Nous n'avons pas évalué l'intérêt clinique des deux modalités de perfusion, mais les premiers résultats justifient amplement la mise en place d'un protocole clinique pouvant démontrer l'intérêt essentiel de la perfusion continue chez les patients atteints de mucoviscidose.

Ce travail constitue un excellent exemple de pharmacie clinique, car le projet nécessite une collaboration permanente entre le médecin, le pharmacien, le pharmacocinéticien, les infirmières et les patients. Le pharmacien, par sa connaissance approfondie du médicament, peut ainsi s'impliquer dans une équipe clinique, comme on peut le voir dans le modèle nord-américain, pour une meilleure utilisation du médicament dans l'intérêt du patient.

CONCLUSION

La mucoviscidose est la maladie héréditaire la plus fréquente dans les populations européenne et nord-américaine. Cette affection, transmise selon le mode autosomique et récessif. Le pronostic reste lié dans la majorité des cas à l'atteinte respiratoire.

Dans l'atteinte pulmonaire, l'inflammation et infection entretiennent un cercle vicieux et sont responsables de la dégradation pulmonaire progressive.

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Ils précèdent, de quelques mois à plusieurs années, la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le *Pseudomonas aeruginosa* est au cœur de notre travail. Cette bactérie que l'on retrouve dans l'environnement naturel procède d'abord par une primo-infection puis s'installe de manière chronique définissant ainsi l'état de colonisation, très fréquent chez le patient atteint de mucoviscidose, puisqu'il concerne environ 8 adultes sur 10.

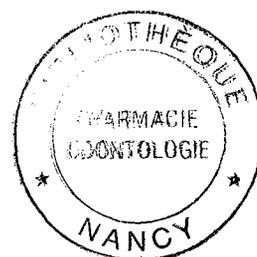
Dans la prise en charge de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, surtout lors des exacerbations, le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. Une bithérapie par bêta-lactamine et tobramycine est recommandée, pendant 14 à 21 jours plus ou moins associée à la ciprofloxacine, seule quinolone intéressante vis à vis de ce germe.

Dans le souci d'éviter la survenue de phénomènes de résistances et de garder une efficacité, il est recommandé d'obtenir des concentrations d'antibiotiques supérieures aux CMI pendant un pourcentage de temps du nyctémère le plus long possible, soit 100 % dans l'idéal.

Dans le cas de l'association pipéracilline-tazobactam, le schéma de prescription (AMM) actuel utilise des perfusions discontinues trois par jours à intervalle de 8 heures chez le patient atteint de mucoviscidose comme pour toute autre indication. Or chez les patients atteints de mucoviscidose, la clairance totale et le volume de distribution des bêta-lactamines sont augmentés. Il apparaît ainsi intéressant de vérifier si les concentrations plasmatiques de pipéracilline et de tazobactam obtenues atteignent les concentrations nécessaires pour une bonne efficacité.

Dans le cadre de notre travail, nous avons essayé d'évaluer la faisabilité d'un projet d'étude clinique dans notre Centre de Recherches de Compétence de la Mucoviscidose de Nancy. Les perfusions de pipéracilline et de tazobactam réalisées chez des patients admis en hospitalisation pour leur cure habituelle nous ont permis d'évaluer les conditions pratiques dans lesquelles ce projet pourra se réaliser. Un nombre limité de concentrations plasmatiques évaluées nous a permis de confirmer les hypothèses avancées, à savoir l'obtention de concentrations inférieures aux CMI souhaitées lors des perfusions discontinues.

Ces premières informations disponibles nous permettent d'envisager la mise en place d'un protocole pour évaluer les deux modalités de perfusions chez des patients atteints de mucoviscidose. Ce projet sera proposé aux Centres de Recherches de Compétence de la Mucoviscidose du Grand Est.



BIBLIOGRAPHIE

1-INSTITUT NATIONAL DES ETUDES DEMOGRAPHIQUES : Observatoire National de la Mucoviscidose année 2002, Paris, 2002.

2-CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION : Patient Registry, annual data Report 1996, Bethesda, Maryland, august 1997.

3-ORENSTEIM DM, PATTISHALL EN, NIXXON PA et coll.
Quality of well-being before and after antibiotic treatment of pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. Chest 1990 ; 98 : 1081-1084.

4-RAMSEY BW.
Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl JMed 1996 ; 335 : 179-188.

5-CARBON C.
Modalités optimales d'administration d'une antibiothérapie. Bolus 2000 ; numéro spécial : 7-11.

6-CRAIG WA, ESBERT SC,
Continuous infusion of β - lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1992 ; 36 : 2577-2583.

7-SPINO M.
Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. Clin Rev Allergy 1991 ; 9 : 169-210.

8-LEEDER JS, SPINO M, ISLES AF, TESORO AM, GOLD R, McLEOD SM.
Ceftazidime disposition in acute and stable cystic fibrosis. Clin Pharmacol Ther 1984 ; 36 : 355-362.

9-RAPPAZ I, DECOSTERD LA, BILLE J, PILET M, BELAZ N, ROULET M,
Continuous infusion of ceftazidim with a portable pump is as effective as thrice-a-day bolus in cystic fibrosis children. Eur J Pediatr 2000, 159 (12): 919-925.

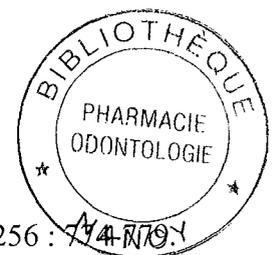
10-RIORDAN JR, ROMMEN JM, KEREM BS, ALON N, ROZMAHEL R, GRZELCZAK et al.
Identification of the cystic fibrosis gene : cloning and characterisation of complementary DNA. Science 1989 ; 245 : 1066-1073.

11-KEREM BS, ROMMENS JM, BUCHANAN JA, MARKIEWICZ D, COX TK, CHARAVARTI A et al.
Identification of the cystic fibrosis gene : Genetic analysis. Science 1989 ; 245 : 1073-1080.

12-GABRIEL SE, CLARKE LL, BOUCHER RC, STUTTS MJ.
CFTR and outward rectifying chloride channels are distinct proteins with a regulatory relationship. Nature 1993, 363 : 263-268.

13-KOPITO RR.
Biosynthesis and degradation of CFTR. Physiol Rev 1999 ; 79 : 167-173.

14-COLLINS FS.
Cystic Fibrosis : Molecular biology and therapeutic implications. Science 1992 ; 256 : 74-79.



15-SCHWIEBERT EM, EGAN ME, HWANG TH, FULMER SB, ALLEN SS, CUTTING GR, GUGGINO WB.

CFTR regulates outwardly rectifying chloride channels through an autocrine mechanism involving ATP. *Cell* 1995, 81 : 1063-1073.

16-BARASCH J, KISS B, PRINCE A, SAIMAN L, GRUENERT D, AL-AWQATI Q.

Defective acidification of intracellular organelles in cystic fibrosis. *Nature* 1991, 352 : 70-73.

17-[http: //www.genet.SICKKDS.on.an](http://www.genet.SICKKDS.on.an)

18-WELSCH MJ, SMITH AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993, 73 : 1251-1254.

19-SUGITA M, YUE Y, FOSKETT JK.

CFTR Cl-channel and CFTR-associated ATP channel : distinct pores regulated by common gates. *EMBO J* 1998, 17 : 1251-1254.

20-ROSENTHAL M, BUSH A.

The growing lung : normal development and the long-term effects of pre-and post natal insults. *Eur Respir Mon* 2002, 19 : 1-24.

21-WINE JJ.

The genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999, 103 : 309-312.

22-ZHANG Y, ENGELHARDT JF.

Airway surface fluid volume and Cl content in cystic fibrosis and normal bronchial xenografts. *Am J physiol* 1999, 276 : 469-476.

23-KNOWLES MR, ROBINSON JM, WOOD RE, PUE CA, MENTZ WM, WAGER GC, GATZY JT, BOUCHER RC.

Ion composition of airway surface of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997, 100 : 2588-2895.

24-ZABNER J, SMITH JJ, KARP PH, WIDDICOMBE JH, WELSH MJ.

Loss of CFTR chloride channels alters salt absorption by cystic fibrosis airway epithelia in vitro. *Mol Cell* 1998, 2 : 397-403.

25-QUINTOM PM.

Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983, 301 : 421-422.

26-SMITH JJ, TRAVIS SM, GREENBERG EP, WELSH MJ.

Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996, 85 : 229-236.

27-GOLDMAN MJ, ANDERSON GM, STOLZENBERG ED, KARI UP, ZASLOFF M, WILSON JM.

Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997, 88 : 553-560.

- 28-LETHEM MI, JAMES SL, MARRIOTT C, BURKE JF.
The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum . *Eur Respir J* 1990, 3 : 19-23.
- 29-*INSTITUT NATIONAL DES ETUDES DEMOGRAPHIQUES*
Observatoire National de la Mucoviscidose année 1999.
- 30-STEWART PS, COSTERTON JW.
Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001, 358 : 135-138.
- 31-REDDY MS.
Human tracheobronchial mucin : purification and binding to *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1992, 60 : 1530-1535.
- 32-IMUNDO L, BARASCH J, PRINCE A, AL-AWQATI Q.
Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92 : 3019-3023.
- 33-DAVIES J, DEWAR A, BUSH A, PITT T, GRUENERT D, GEDDES DM, ALTON EW.
Reduction in the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* tonative cystic fibrosis epithelium with anti-asialoGM1 antibody and neuraminidase inhibition. *Eur Respir J* 1999, 13 : 565-570.
- 34-PIER GB, GROUT M, ZAIDI TS, OLSEN JC, JOHNSON LG, YANKASKAS JR, GOLDBERG JB.
Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science*. 1996, 271 : 64-67.
- 35-CARROLL TP, MORALES MM, FULMER SB, ALLEN SS, FLOTTE TR, CUTTING GR, GUGGINO WB.
Alternate translation initiation codons can create functional forms of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem* 1995, 271 : 11941-11946.
- 36-PIER GB, GROUT M, ZAIDI TS.
Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94 : 12088-12093.
- 37-PLOTKOWSKI MC, DE BENTZMANN S, PEREIRA SH, ZAHM JM, BAJOLET-LAUDINAT O, ROGER P, PUCHELLE E.
Pseudomonas aeruginosa internalisation by human epithelial respiratory cells depends on cell differentiation, polarity, and junctional complex integrity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, 20 : 880-890.
- 38-CANTIN A.
Cystic fibrosis lung inflammation : early, sustained, and severe. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 : 939-941.

- 39-KHAN TZ, WAGENER JS, BOST T, MARTINEZ J, ACCURSO FJ, RICHES DW.
Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 : 1075-1082.
- 40-KIRCHNER KK, WAGENER JS, KHAN TZ, COPENHAVER SC, ACCURSO FJ.
Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154 : 1426-1429.
- 41-NOAH TL, BLACK HR, CHENG PW, WOOD RE, LEIGH MW.
Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1997, 175 : 638-647.
- 42-BIRRER P, MCELVANEY NG, RUDEBERG A, SOMMER CW, LIECHTI-GALLATI S, KRAEMER R, HUBBARD R, CRYSTAL RG.
Protease-antiprotease imbalance in the lungs of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150 : 207-213.
- 43-SAGEL SD, KAPSNER R, OSBERG I, SONTAG MK, ACCURSO FJ.
Airway inflammation in children with cystic fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164 : 1425-1431.
- 44-KONSTAN MW, BERGER M.
Current understanding of the inflammatory process in the cystic fibrosis : onset and etiology. *Pediatr Pulm* 1997, 24 : 137-142.
- 45-DIMANGO E, ZAR HJ, BRYAN R, PRINCE A.
Diverse *Pseudomonas aeruginosa* gene products stimulate respiratory epithelial cells to produce interleukin-8. *J Clin Invest* 1995, 96 : 2204-2210.
- 46-SCHIED P, KEMPSTER L, GRIESENBACH U, DAVIES JC, DEWAR A, WEBER PP, COLLEDGE V, EVANS MJ, GEDDES DM, ALTON EW.
Inflammation in cystic fibrosis airways : relationship to increased bacterial adherence. *Eur Respir J*. 2001, 17 : 27-35.
- 47-WITKO-SARSAT V, ALLEN RC, PAULAIS M, NGUYEN AT, BESSOU G, LENOIR G, DESCAMPS-LATSCHA B.
Disturbed myeloperoxidase-dependent activity of neutrophils in cystic fibrosis homozygotes and heterozygotes, and its correction by amiloride. *J Immunol* 1996, 157 : 2728-2735.
- 48-WITKO-SARSAT V, DELACOURT C, RABIER D, NGUYEN AT, DESCAMPS-LATSCHA B.
Neutrophil-derived long-lived oxidants in cystic fibrosis sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152 : 1910-1916.
- 49-ROUM JH, BUHL R, MCELVANEY NG, BOROK Z, CRYSTAL RG.
Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 1993, 75 : 2419-2424.

- 50-WANG P, WU P, SIEGEL MI, EGAN RW, BILLAH MM.
Interleukin-10 inhibits nuclear factor kappa B activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem* 1995, 270 : 9558-9563.
- 51-STORDEUR P, GOLDMAN M.
Interleukin-10 as a regulatory cytokine induced by cellular stress : molecular aspects. *Int Rev Immunol* 1998, 16 : 501-522.
- 52-BONFIELD TL, KONSTAN MW, BURFEIND P, PANUSKA JR, HILLIARD JB, BERGER M.
Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Biol Mol* 1995, 13 : 257-261.
- 53-de BLIC J, Le BOURGEOIS M, HUBERT D.
Mucoviscidose. *Encycl Méd Chir. Pneumologie*, 6-040-1-25, 2001, 14 p.
- 54-BURNS JL, EMERSON J, STAPP J, YIM D, KRZERWINSKI J, LOUDEN L.
Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the united states. *Clin Infect Dis* 1998, 27 : 158-163.
- 55-STEAD RJ, SKYPALA Y, HODSON ME.
Enteric coated microspheres of pancreatin on the treatment of cystic fibrosis : comparison with a standard enteric coated preparation. *Thorax* 1987, 42 : 533-537.
- 56-REY E, TRELUYER JM, PONS G.
Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin pharmacokinet.* 1998, 35 : 313-329.
- 57-GILLIGAN P.
Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 1991, 4 : 35-51.
- 58-DORING G.
Staphylococcus aureus in cystic fibrosis : implications for prognosis and treatment. *Pediatr Pulmonol* 1997, 116 : 235-236.
- 59-MARKS MI.
Clinical significance of Staphylococcus aureus in cystic fibrosis. *Infection* 1990, 18 : 53-56.
- 60-SARDET A.
Infections à Staphylococcus aureus : Quand et comment traiter ? Conférence de consensus, Paris-Palais du Luxembourg, 18-19 Nov 2002, 46-53.
- 61-MURTHY SK, BALTCH AL, SMITH RP, et al.
Oropharyngeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. *J Clin Microbiol* 1989, 27 : 35-40.
- 62-FLUGE G, OJENIYI B, HOIBY N, et al.
Typing of *Pseudomonas aeruginosa* strains of Norwegian cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7 : 238-243.

- 63-SPOERING AL, LEWIS K.
Biofilms and planktonic cells of *Pseudomonas aeruginosa* have similar resistance to killing by anti
microbials. J Bacteriol. 2001, 183 : 6746-6751.
- 64-BURNS JL, GIBSON RL, Mc NAMARA S, et al.
Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. J
Infect Dis 2001, 183 : 444-452.
- 65-GILLIGAN PH.
Microbiology of airway diseases in patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 1991, 4 : 35-
51.
- 66-KOCH C.
Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. Pediatr Pulmonol 2002, 34 : 232-
236.
- 67-SPINO M.
Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. Clin Rev Allergy 1991, 9 : 169-210.
- 68-VINKS AA, BRIMICOMBE RW, HEIJERMAN H, BAKKER W.
Continous infusion of ceftazidim in cystic fibrosis patients during home treatment : clinical
outcome, microbiology and pharmacokinetics. J Antimicrob Chem 1997, 40 : 125-133.
- 69-TOSCO C, WILLIAM DM, NOONE PG.
Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. Ann Pharmacother 1996, 30 : 840-850.
- 70-RAMSEY BW, PEPE MS, QUAN JM.
Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med
1999, 340 : 23-30.
- 71-JAFFE A, FRANCIS J, ROSENTHAL M, BUSH A.
Long term azithromycin may improve lung function in children with cystic fibrosis. Lancet 1998,
351 : 420.
- 72-WOLTER J, SEENEY S, BELL S, BOWLER S, MASEL P, MC CORMACK J.
Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis : a
randomised trial. Thorax 2002, 57 : 212-216.
- 73-HUBERT D, DESMASEZ-DUFEU N, DUSSER D.
Comment traiter l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de la
mucoviscidose ? Conférence de consensus, Paris-Palais du Luxembourg, 18-19 Nov 2002, 54-61.
- 74-CULLMANN W.
Interaction of bêta-lactamase Inhibitors with various bêta-lactamases. Chemother. 1990, 36 : 200-
208.

75-KITZIS MD, BILLOT-KLEIN D, GOLDSTEIN FW, WILLIAMSON R, TRAN VAN NHIEU G, CARLET J, ACAR JF, GUTMANN L.

Dissemination of the novel Plasmid-Mediated beta-lactamase CTX-1, which confers Resistance to Broad spectrum cephalosporins, and inhibition by beta-lactamase inhibitors. Antimicrobiol. Agents Chemotherap. 1986, 32 : 9-14.

76-AKOVA M, YANG Y, LIVERMORE M.

Tazobactam and clavulanate with inducibly and constitutively expressed class beta-lactames. J Antimicrob Chemotherap 1990, 25 : 199-208.

77-GOBERNADO M, MARTIN-LUENGO F.

In vitro activity of piperacillin and the combination of piperacillin-tazobactam against staphylococcus clinical isolates. 1988, ICAAC n°117.

78-Groupe d'Etude de la résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux bêtalactamines GERPB.

Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* en France de 1994 à 1998. La lettre de l'infectiologue 2000, 15 : 18-23.

79-Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines : étude GERPB 1999. Pathol Biol 2001, 49 : 3-6.

80-MARUNAKA T, MANIWA M, MATSUSHIMA E, MINAMI Y.

High-performance liquid chromatographic determination of a new betalactamase inhibitor and its metabolite in combination therapy with pipéracilline in biological material. J Chromatogr 1998, 431 (1) : 87-101.

81-TAZOCILLINE.

Pharmacocinétique. Dossier Technique LEDERLE.49-55.

82-JEHL F, MULLER-SERIEYS C, DE LARMINAT V, MONTEIL H, BERGOGNE-BEREZIN E.

Penetration of Piperacillin-Tazobactam into Bronchial Secretions after Mutiples Doses to Intensive Care Patients. Antimicrob Agents and Chemotherap. 1994, 12 : 2780-2784.

83-BERGOGNE-BEREZIN E, BERTHELOT G, KAFE H.

Etude de la diffusion de la pipéracilline dans les sécrétions bronchiques. Pathol.Biol.34 : 653-656.

84-PEDEBOSCQ S, GRUSON D, BASSOUA V, HILBERT G, POMETAN J-P.

Profil des concentrations de pipéracilline-tazobactam selon un schéma d'administration forte dose dans le traitement des pneumopathies nosocomiales tardives acquises sous ventilation mécanique assistée. 21^{ème} R.I.C.A.I. PARIS 2001.

85-TAZOCILLINE.

Pharmacocinétique. Dossier Technique LEDERLE.65-66.

86-PEDEBOSCQ S, DUBAU B, FRAPPIER S, HERNANDEZ V, VEYSSIERES D, WINNOCK S, POMETAN J-P.

Comparaison de deux schémas d'administration (continu ou discontinu) d'un antibiotique temps-dépendant : la Tazocilline. *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 540-547.

87-THOMAS JK, FORREST A, BHAVNANI SM, et al.

Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998, 42 : 5211-527.

88-BURGESS DS, WALDREP T.

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin/Tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin ther.* 2002, 7 : 1091-1104.

89-KUTI JL, NIGHTINGALE CH, QUINTILIANI R, NICOLAU DP.

Pharmacodynamic profiling of continuous infused piperacilline-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn. Microb.Infect.Disease.* 2002, 44 : 51-57.

90-MOUTON JW, DENHOLLANDER JG.

Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous continuous and intermittent of ceftazidime in nan in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrobial Agent and Chemothe.* 1994, 38 : 931-936.



N° d'identification : PH Nancy 03 n°209

MISE EN PLACE D'UN PROJET D'ETUDE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PIPERACILLINE-TAZOBACTAM ADMINISTREE PAR PERFUSION CONTINUE OU DISCONTINUE LORS DU TRAITEMENT D'EXACERBATIONS BRONCHIQUES AIGUES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA DANS LA MUCOVISCIDOSE

Thèse soutenue le 17 décembre 2003
Par David ATTIVI

Résumé :

La mucoviscidose est la maladie héréditaire létale la plus fréquente dans les populations européenne et nord-américaine. Dans la prise en charge de l'infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa*, surtout lors des exacerbations, la conférence de consensus tenue en novembre 2002 à Paris recommande une bithérapie associant bêtalactamine et un aminoside.

Plusieurs études ont démontré que chez le patient atteint de mucoviscidose, les paramètres pharmacocinétiques des bêtalactamines sont modifiés avec une augmentation du volume de distribution et de la clairance totale des bêtalactamines.

L'association pipéracilline-tazobactam est fréquemment utilisée lors du traitement des exacerbations bronchiques chez les patients atteints de mucoviscidose.

La modalité d'utilisation actuelle est une perfusion discontinue de pipéracilline-tazobactam, en trois injections quotidiennes espacées de 8 heures, mais qui laisse craindre l'obtention de concentrations minimales inhibitrices insuffisantes durant une partie du nycthémère.

A l'instar des nouvelles modalités de perfusion continue validées pour la ceftazidime, l'utilisation de pipéracilline-tazobactam est également envisageable dans des conditions similaires.

L'objectif de ce projet est d'étudier l'intérêt potentiel de la pipéracilline-tazobactam en perfusion continue et de comparer les taux plasmatiques observés en perfusion continue avec les taux obtenus par perfusion discontinue chez des patients atteints de mucoviscidose. Une mise en place de ce projet de recherche clinique multicentrique est envisagée au niveau des Centres de Recherches de Compétence de la Mucoviscidose du Nord-Est.

Mots clés : Mucoviscidose, Pipéracilline, Tazobactam, Perfusion continue, *Pseudomonas aeruginosa*.

Directeur de thèse	Intitulé du service	Nature
Docteur P. SCHEID	Pneumologie CHU NANCY	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographie <input type="checkbox"/> Thème 3-6

Thèmes : 1-Sciences fondamentales
3-Médicament
5-Biologie

2-Hygiène/Environnement
4-Alimentation/Nutrition
6-Pratique professionnelle