



**HAL**  
open science

# Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose : est-il nécessaire d'adapter les posologies d'anti-infectieux après la greffe ?

Josselin Malot

## ► To cite this version:

Josselin Malot. Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose : est-il nécessaire d'adapter les posologies d'anti-infectieux après la greffe ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00855791

**HAL Id: dumas-00855791**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00855791v1>**

Submitted on 30 Aug 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## 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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES  
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

*Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de*

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

TRANSPLANTATION PULMONAIRE DANS LA MUCOVISCIDOSE :  
EST-IL NÉCESSAIRE D'ADAPTER LES POSOLOGIES D'ANTI-INFECTIEUX  
APRÈS LA GREFFE ?

---

PAR

M. Josselin MALOT

Né le 10/09/1985 à Auxerre

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE\*

Le 20 juin 2013

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. le Professeur Jean CALOP

Directeur de thèse : Mme le Docteur Claire CHAUPUIS

Co-directeur : M. le Docteur Pierrick BEDOUCH

Membres du jury : M. le Professeur François LOCHER

Mme le Docteur Estelle HONNORAT

M. le Docteur Olivier ÉPAULARD

*\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2012-2013**

## ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEWE</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)
<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)

<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

## MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

## PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

<b>FITE</b>	Andrée	P.R.C.E
<b>GOUBIER</b>	Laurence	P.R.C.E

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33(0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
<b>DON</b>	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

## PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>SUEUR</b>	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
<b>VAN NOOLEN</b>	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

## ATER (n= 6)

<b>DAYDE David</b>	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
<b>FAVIER Mathieu</b>	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
<b>HADDAD-AMAMOU Anis</b>	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
<b>HENRI Marion</b>	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
<b>LEHMANN Sylvia</b>	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
<b>REGENT-KLOEKNER Myriam</b>	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LECERF-SHMIDT</b>	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
<b>BERTHOIN</b>	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
<b>MORAND</b>	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

*À ma mère,  
Que j'ai toujours entendu me dire de persévérer.*

## Remerciements

---

À Jean Calop, mes plus sincères remerciements d'abord pour me faire l'honneur de présider ce jury, mais également pour vos enseignements en pharmacie clinique ; merci de nous faire partager votre passion et de nous ouvrir l'esprit à cette discipline toujours grandissante et tournée vers le patient.

À Claire Chapuis, un grand merci pour ta disponibilité, pour m'avoir guidé à travers ce chemin tortueux qu'est celui de la thèse, et pour m'avoir fait part de tes remarques aboutissant à un travail toujours meilleur.

À Pierrick Bedouch, merci de tes nombreux conseils, à la fois pour l'écriture et la réalisation de cette thèse, mais aussi tout au long de mon internat.

À François Locher, d'avoir accepté de juger ce travail ; veuillez recevoir ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Estelle Honnorat, merci de nous avoir soufflé l'idée de cette problématique, puis de m'avoir accompagné dans l'élaboration de ce travail.

À Olivier Epaulard, merci de faire partie de ce jury ; merci également de ton accueil au sein du service d'infectiologie, ta conviction dans la complémentarité médecin-pharmacien et ta passion pour les maladies infectieuses sont contagieuses...

Et merci à Sébastien pour ta disponibilité, ta curiosité, et ton aide indispensable dans l'analyse statistique de ces données.



J'adresse également de vifs remerciements à tous mes anciens professeurs de la faculté de Dijon, mes premiers formateurs, et plus particulièrement à Bernard Chaillot, pour son accompagnement et ses conseils pendant la préparation de l'internat, sans oublier les grandes discussions et les moments que nous avons partagés, à la fois à la fac, mais aussi en dehors.

Merci à toutes les équipes avec lesquelles j'ai travaillé, pharmaciens, médecins, infirmiers(ères), préparateurs et -trices, que ce soit à Valence, au CHU ou encore à la clinique mut' à Grenoble, merci de tout ce que j'aurai appris parmi vous, et d'avoir su partager avec moi votre expérience et votre vision de notre métier.

J'ai une pensée pour tous les co-internes grenoblois avec qui j'ai pu partager de nombreux bons moments, Pierre-Alex, Marjo, Brubru (pas tout-à-fait interne mais c'est tout comme...), Roseline (plus interne mais c'est tout comme aussi !), Sébastien (et surtout vive les stats !), Val, Dédé, Gautier, Anne-So, Matéo, Sarfat', Moutmout, Jordan, Marion, Carlito, Myriam, Mélanie, Mélanie (celle de Sylvain !), Sylvain, Camille, Romain, Sara et tous les autres, bon courage pour la suite ! Spéciale dédicace à Prudence et Amandine pour m'avoir supporté chacune 6 mois... et à l'équipe barcelonaise : Prudence (encore toi !), Lolito, Anne-Laure, CuZec et Ragazz' pour le barathon mojito-tapas ! J'espère que les occasions de garder le contact seront nombreuses.

Je trinque « à la santé du colonel, tout particulièrement ! » avec tous mes amis de longue date, ceux de PharmaDijon et d'ailleurs, Chacha, Nico, Alex (de ton Canada

d'adoption !), Jean-Flo, Marion (et le Jib !), Anne-So, JonMatic, La Tige, le Matt de Nancy, le Carlito de Toulouse (tais-toi voir un peu, qu'on voie comment ça fait ?...), Cécile, Henri, Pierro de Limoges... On aura quand même bien rigolé, et on me dit dans l'oreillette que ce n'est pas fini !

Je pense aussi à tous ceux dont j'ai croisé le chemin et avec qui j'ai partagé de mémorables souvenirs, qui ne m'ont pas appris que de la pharmacie, à savoir les vieux de Dijon, Amel, Sat, les Jum's Eva et Amanda, Jean-Clem, Jul, Ludo, mais aussi les moins vieux, Pierrot (ah feu de chien !), Jibé, Bibine, Greg, PEP, Totom (RIP ton appart, et fais un bisou aux moutons néo-zélandais !), Gigi (Seeec !), Kijo, Boubou, Gros Ben, Rider et tous les autres... J'espère vous revoir bientôt !

Merci à mes parents, de votre présence rassurante et de votre confiance, et de m'avoir soutenu et encouragé pendant ces longues études qui voient enfin porter leurs fruits. Et merci à ma p'tite sœur Floflo d'être là quand il faut ! Je suis fier de toi et de là où tu es arrivée, même si je ne le dis pas beaucoup... J'ai bien sûr une pensée particulière pour ma mère, que je regrette de ne pas être présente mais que j'imagine fière de moi. Je pense fort aussi à mes grands-parents, oncles, tante, cousins, cousines et petites-cousines, que je ne vois jamais assez !

Merci à ma famille d'adoption, Loïc, Sylvie, Camille, Clarisse et tous les Repellin (dieu sait que vous êtes nombreux !), merci de votre bienveillance, de votre accueil toujours chaleureux et de votre aide toujours précieuse.

Et enfin, merci à toi, Albane, ma jeune épouse, de m'épauler, m'écouter, d'être présente dans les moments difficiles (et accessoirement pour avoir trouvé le titre de cette thèse !). Je suis fier de toi, de nous, et de tout ce que nous ferons. Vois dans ces quelques mots l'expression de tout mon amour.

## Table des matières

---

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX .....	P. 10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	P. 12
INTRODUCTION .....	P. 15
<b>PARTIE 1 – LA MUCOVISCIDOSE : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ET</b>	
<b>PARTICULARITES PHARMACOCINETIQUES .....</b>	<b>P. 17</b>
ASPECTS CLINIQUES .....	P. 18
ÉPIDEMIOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE EN FRANCE .....	P. 33
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MALADES.....	P. 39
LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE.....	P. 57
PROBLEMATIQUES PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE .....	P. 74
IMPACT DE LA GREFFE PULMONAIRE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES ANTI-INFECTIEUX .....	P. 86
<b>PARTIE 2 – ADAPTATION DES DOSES D’ANTI-INFECTIEUX DANS LA MUCOVISCIDOSE :</b>	
<b>IMPACT DE LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE.....</b>	<b>P. 92</b>
RESUME.....	P. 93
INTRODUCTION .....	P. 94
MATERIEL ET METHODES.....	P. 96
RESULTATS.....	P. 99
DISCUSSION – CONCLUSION .....	P. 106
BIBLIOGRAPHIE .....	P. 110
<b>PARTIE 3 – DISCUSSION GENERALE.....</b>	<b>P. 113</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>P. 122</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>P. 124</b>
<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>P. 135</b>
<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>P. 136</b>

## Index des figures et tableaux

---

FIGURE 1. Algorithme de dépistage de la mucoviscidose en 2008, d'après la Haute Autorité de Santé .....	P. 22
FIGURE 2. Chromosome 7 et localisation du gène CFTR .....	P. 24
FIGURE 3. Pyramide des âges des patients de mucoviscidose en 2010, d'après le RFM.....	P. 35
FIGURE 4. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants), d'après le RFM .....	P. 36
FIGURE 5. Différents types de diffuseurs portables pour l'administration continue des antibiotiques intraveineux.....	P. 50
FIGURE 6. Schéma de principe d'une chambre implantable .....	P. 51
FIGURE 7. Schéma de principe d'un PICC-Line .....	P. 51
FIGURE 8. Durée d'attente avant greffe pulmonaire, toutes indications confondues, entre 1995 et 2011 (Agence de la biomédecine) .....	P. 62
FIGURE 9. Nombre de patients transplantés dans l'année, évolution depuis 1992 (d'après le RFM) .....	P. 63
FIGURE 10. Résumé des paramètres pharmacocinétiques pré- et post-transplantation, toutes observations confondues (d'après Dupuis <i>et al.</i> ).....	P. 87
FIGURE 11. Paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine chez 8 patients atteints de mucoviscidose, avant et après transplantation pulmonaire (d'après Walsh <i>et al.</i> ).....	P. 89
TABLEAU 1. Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés per os et IV dans la mucoviscidose, d'après le consensus de la SFP .....	P. 47
TABLEAU 2. Traitement des exacerbations modérées à <i>P. aeruginosa</i> selon Gibson .....	P. 48
TABLEAU 3. Traitement des exacerbations sévères à <i>P. aeruginosa</i> selon Gibson .....	P. 48
TABLEAU 4. Traitements de l'insuffisance pancréatique exocrine .....	P. 52
TABLEAU 5. Posologie des compléments nutritionnels dans la mucoviscidose.....	P. 53
TABLEAU 6. CI relatives et absolues à la transplantation pulmonaire indépendamment de la pathologie selon l'ISHLT .....	P. 58
TABLEAU 7. Recommandations internationales selon l'ISHLT pour la greffe pulmonaire dans la mucoviscidose .....	P. 62
TABLEAU 8. Recommandations de posologies pour les principaux antibiotiques dans la prise en charge des exacerbations pulmonaires à <i>S. aureus</i> ou à <i>P. aeruginosa</i> , d'après le consensus de la SFP, et comparaison aux doses recommandées par les AMM de ces produits dans la population générale .....	P. 80

TABLEAU 9. Données démographiques au jour de la greffe des patients de la cohorte de transplantation pulmonaire pour mucoviscidose au CHU de Grenoble entre le 1 <sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2012.....	P. 99
TABLEAU 10. Comparaison des principales variables pré- et post-greffe chez les 35 patients de la cohorte .....	P. 99
TABLEAU 11. Analyse des dosages recueillis en pré- et post-greffe .....	P. 101
TABLEAU 12. Évolution des créatinines sériques avant et après transplantation .....	P. 102
TABLEAU 13. Répartition des dosages de tobramycine et de leur conformité aux taux cibles.....	P. 103
TABLEAU 14. Comparaison des concentrations résiduelles de tobramycine, des doses administrées, et de la fonction rénale en pré- et post-greffe.....	P. 103

## Liste des abréviations

---

<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
ABPA	Aspergillose BronchoPulmonaire Allergique
Ac	Anticorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AUC	Area Under Curve ( <i>aire sous la courbe</i> )
<i>B. cenocepacia</i>	<i>Burkholderia cenocepacia</i>
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
BO	Bronchiolite Oblitérante
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CI	Contre-Indication
CL	Clairance
$C_{Max}$	Concentration Maximale
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
$C_{Min}$	Concentration Minimale
CMV	CytoMégaloVirus
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CRIH	Centre Régional Informatique Hospitalière
CsA	Ciclosporine
CV	Capacité vitale
Cyps	Cyclophilline
DCI	Dénomination Commune Internationale
DDP	Différence De Potentiel
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPG	Déficit Primaire du Greffon

EBV	Epstein Barr virus
ECBC	Examen CytoBactériologique des Crachats
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EMERAA	Ensemble pour la prise en charge de la Mucoviscidose En Rhône-Alpes Auvergne
ETP	Equivalent-Temps Plein
FKBPs	FK-506 Binding Protein
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HdJ	Hôpital de Jour
HLA	Human Leucocytes Antigen
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
IC	Inhibiteur de Calcineurine
IDE	Infirmier Diplômé d'État
IgE	Immunoglobuline E
IL-2	Interleukine-2
ILR-2	Interleukine-2 Receptor
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMPDH	Inosine-5'-MonoPhosphate DesHydrogénase
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IR	Insuffisance Rénale
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IV	Intraveineux(se)
K <sup>+</sup>	Potassium
K <sub>e</sub>	Constante d'élimination
kg	Kilogramme
L	Litre
LB	Lymphocyte B
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LT	Lymphocyte T
µg	Microgramme
µmol	Micromole
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease



mg	Milligramme
mL	Millilitre
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
Na <sup>+</sup>	Sodium
NFAT	Nuclear Factor of Activated T cells
ONM	Office National de la Mucoviscidose
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAP	Pancreatitis-Associated Protein
PICC-Line	Peripherically Inserted Central Catheter
RFM	Registre Français de la Mucoviscidose
RGO	Reflux Gastro-œsophagien
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. maltophilia</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
SAMR	<i>S. Aureus</i> Méticillino-Résistant
SAMS	<i>S. Aureus</i> Méticillino-Sensible
SC	Surface Corporelle
SFP	Société Française de Pédiatrie
SNG	Sonde Naso-Gastrique
STP	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
SU	Super-Urgence
T <sub>1/2</sub>	Temps de demi-vie
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TIR	Trypsine ImmunoRéactive
TP	Transplantation Pulmonaire
TRL	Tacrolimus
UFC	Unité Formant Colonie
UL	Unité Lipase
URCAM	Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie
Vd	Volume de distribution
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde
VRS	Virus Respiratoire Syncytial
VVC	Voie Veineuse Centrale

La mucoviscidose est aujourd'hui la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, et touche environ 1 naissance sur 5000 [1]. Due à une mutation sur le gène codant pour la protéine CFTR (pour *Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator*), impliquée dans des transports d'ions et d'eau, elle entraîne la production dans l'appareil respiratoire d'un mucus épais et visqueux. La morbidité de cette pathologie est très lourde puisque les malades sont sujets à de très nombreuses et récurrentes infections bactériennes, fongiques ou virales. Le système digestif étant également touché, cela entraîne chez ces patients de nombreuses carences vitaminiques, à la source d'un retard staturo-pondéral marqué [2].

Il n'existe pas de traitement visant à guérir la mucoviscidose, même si ces patients sont contraints de suivre une polymédication très importante, visant principalement à pallier les déficits engendrés par la maladie. Broncho-dilatateurs, fluidifiants bronchiques, compléments vitaminiques, antibiotiques quotidiens ou cures intraveineuses font partie du lourd traitement de ces patients.

L'espérance de vie dans la mucoviscidose est également nettement plus limitée que dans la population générale, et ne dépasse pas 50 ans aujourd'hui dans le meilleur des cas [1]. L'évolution de la maladie se fait toujours vers l'insuffisance respiratoire et la fibrose pulmonaire, ce qui mène au décès des patients.

La transplantation bi-pulmonaire, technique chirurgicale développée depuis la fin des années 1980 permet d'augmenter la durée et la qualité de vie des malades [3]. D'autres pathologies induites peuvent cependant survenir telles que rejets aigu et/ou chronique du greffon, des infections favorisées par le traitement immunosuppresseur et certaines pathologies cancéreuses type lymphome [4–6].

La mucoviscidose est donc une pathologie difficile à prendre en charge sur le plan anti-infectieux (colonisation multiple des patients, épisodes infectieux récurrents, germes

résistants, immunosuppression), et ce d'autant plus que des modifications d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique ont été montrées dans cette population [7,8]. En effet, de nombreuses études mettent en avant des défauts dans l'absorption des molécules, une fonction rénale modifiée avec des processus de filtration et de réabsorption altérés, et un volume de distribution élevé dû notamment à l'important volume de mucus pulmonaire rendant l'accès difficile aux médicaments. Bien que les mécanismes précis de ces modifications physiologiques soient encore mal connus, ceux-ci impliquent de prescrire des doses d'antibiotiques intraveineux plus élevées chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale [9].

Mais qu'en est-il une fois que les patients ont eu l'opportunité de recevoir des poumons sains après une greffe ? En retrouvant des transports ioniques normaux, les poumons sains ne rendraient-ils pas aux malades des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques comparables à celles d'un patient non malade ? De plus, les immunosuppresseurs, nécessaires au fonctionnement du greffon mais dont la néphrotoxicité peut être importante, ne tendraient-ils pas à contrebalancer une clairance rénale augmentée avant la greffe ? Les doses toujours très élevées après la transplantation pulmonaire sont-elles alors toujours justifiées ?

Après une description clinique et épidémiologique de la mucoviscidose, et après avoir abordé la transplantation pulmonaire, nous décrirons les particularités pharmacologiques des traitements anti-infectieux dans la mucoviscidose. Puis notre étude rétrospective portant sur les patients greffés à Grenoble sur les 11 dernières années tentera d'apporter des arguments en faveur d'une adaptation posologique à apporter après la transplantation, et enfin nous proposerons un protocole pour la conduite d'une étude prospective multicentrique.

# **Partie 1**

La mucoviscidose : physiopathologie, traitements,  
et particularités pharmacocinétiques

« Malheur à l'enfant qui laisse un goût salé lorsqu'on l'embrasse sur le front, on lui a jeté un sort et il en mourra bientôt ». C'est en 1606 que Alonso y de Los Ruyzes de Fonteca, médecin espagnol de l'époque de l'inquisition, décrit pour la première fois un patient atteint de mucoviscidose. Il rapporte l'anomalie fonctionnelle de la mucoviscidose la mieux connue à ce jour : l'anomalie de transport ionique trans-épithélial ayant pour conséquence la production d'une sueur anormalement salée. Jusqu'à la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, la maladie est considérée comme une maladie gastro-entérologique, due à une fibrose kystique du pancréas. En 1948, Paul di Sant'Agnese, un jeune pédiatre new-yorkais montre que ces patients ont une perte cutanée anormale en chlorure de sodium ( $\text{Na}^+$ ) et en potassium ( $\text{K}^+$ ) ; cette observation est un tournant majeur dans la connaissance de la maladie puisqu'elle permettra de mettre au point un test diagnostique sensible, spécifique et réalisable en routine, le test à la sueur.

## **1. Aspects cliniques**

La mucoviscidose, ou encore appelée fibrose kystique, est une maladie génétique perturbant le fonctionnement de la protéine CFTR. Cette protéine est un canal chlorure impliqué dans la régulation des échanges ioniques épithéliaux de chlorure de sodium [10]. Elle est principalement exprimée au pôle apical des cellules épithéliales de l'arbre trachéo-bronchique, des canaux pancréatiques et biliaires, des cryptes intestinales, des tubes séminifères et des glandes sudoripares. Son niveau d'expression est variable selon les tissus et le stade de développement de la maladie. Ses manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le pancréas, l'intestin et le foie [11].

## 1.1. Définitions

La définition de la mucoviscidose est difficile à établir, et la maladie est évolutive. Il faudra ainsi distinguer les formes modérées de la maladie d'autres pathologies impliquant un dysfonctionnement de la protéine CFTR (formes atypiques ou mono-symptomatiques).

### 1.1.1. Définition de la mucoviscidose

Selon le consensus de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) établi en 1998, la mucoviscidose se définit par la présence :

- d'au moins une des manifestations cliniques de la maladie (maladie chronique des voies aériennes supérieures et inférieures, anomalies gastro-intestinales ou nutritionnelles, syndrome de déplétion sodique ou anomalie urogénitale masculine entraînant une azoospermie obstructive), un antécédent de mucoviscidose dans la fratrie, ou un résultat positif du dépistage néonatal,
- plus :
  - une anomalie du fonctionnement de la protéine CFTR identifiée par une élévation de la concentration de chlorure dans la sueur ou l'identification de deux mutations à l'origine de la mucoviscidose,
  - ou la démonstration *in vivo* d'anomalies caractéristiques du transport d'ions dans l'épithélium nasal [12].

Cette définition regroupe sous le terme de mucoviscidose des phénotypes très variables allant d'un tableau clinique classique avec une atteinte sévère de plusieurs organes à des tableaux dans lesquels un seul organe est touché de façon modérée.

Un consensus issu d'un groupe de travail européen a distingué les formes classiques des formes atypiques de mucoviscidose [13] :

- la mucoviscidose classique est ainsi définie par la présence d'au moins une manifestation clinique de la mucoviscidose et une concentration en chlorure de la sueur supérieure ou égale à 60 mmol/L ; cela concerne la majorité des patients, et l'on retrouve généralement une mutation connue sur chaque allèle du gène.
- la mucoviscidose non classique ou atypique est définie par la présence d'au moins une caractéristique phénotypique de la mucoviscidose, un niveau de chlorure dans la sueur normal (inférieure à 30 mmol/L chez le nourrisson et inférieure à 40 mmol/L chez l'enfant) ou intermédiaire (30/40-59 mmol/L) et un diagnostic de mucoviscidose confirmé par la présence d'une mutation connue sur chaque allèle du gène ou la mise en évidence de l'anomalie fonctionnelle de la protéine CFTR. La fonction pancréatique exocrine est généralement conservée, et l'atteinte pulmonaire moins sévère que dans la forme classique.

Les individus pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose est suspecté sont identifiés par différentes voies, dont le dépistage prénatal ou néonatal.

Le test de la sueur est le seul examen permettant de poser formellement un diagnostic de mucoviscidose. Il doit être réalisé chez tout individu présentant des signes cliniques de mucoviscidose, quel que soit le résultat du test de dépistage néonatal.

### **1.1.2. Processus général de diagnostic de la mucoviscidose**

Pour les individus présentant des signes cliniques évocateurs de la maladie, le processus suivant est recommandé :

1. Le diagnostic peut être posé si le test de la sueur est supérieur ou égal à 60 mmol/L.
2. Au-delà de l'âge de 6 mois, un test de la sueur inférieur ou égal à 39 mmol/L écarte le diagnostic de mucoviscidose sauf si deux mutations sont identifiées.

3. En cas de test intermédiaire, une analyse complète de biologie moléculaire doit être menée.

### **1.1.3. Dépistage néonatal**

1. En cas de dépistage néonatal positif, le diagnostic peut être confirmé si le test de la sueur est supérieur ou égal à 60 mmol/L. Une recherche de mutation peut être réalisée pour confirmer le diagnostic à partir d'un panel de 23 mutations. Si deux mutations ne sont pas retrouvées, le test de la sueur doit être renouvelé pour garantir un diagnostic correct
2. Le diagnostic de mucoviscidose est très peu probable chez les nouveau-nés dont le test de la sueur est inférieur ou égal à 29 mmol/L. Cependant certains enfants porteurs de deux mutations peuvent avoir un test normal et avoir la mucoviscidose.
3. Lorsque le dépistage est positif et que le test de la sueur est intermédiaire (entre 30 et 59 mmol/L), les 23 mutations recommandées doivent être recherchées et le diagnostic peut être posé si deux mutations sont identifiées.

### **1.1.4. Les marqueurs biologiques de la mucoviscidose en période néonatale**

A partir des caractéristiques physiopathologiques et génétiques de la mucoviscidose, les marqueurs suivants ont été mis en évidence. Ils permettent d'envisager un dépistage et/ou un diagnostic de la maladie en période néonatale ou dans les premiers mois de la vie, selon l'algorithme décrit dans la Figure 1 :

- La Trypsine ImmunoRéactive (TIR) est un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique dont les taux sanguins peuvent s'élever en cas de mucoviscidose [14]. Cette augmentation résulte de l'obstruction de canaux pancréatiques par amas de protéines *in utero* qui génère un « relargage » d'enzymes



dans le sang. Son dosage (à partir de sang séché recueilli lors des premiers jours de vie) fournit une information sur le risque de mucoviscidose et doit conduire à des investigations diagnostiques.

- La concentration en chlorure dans la sueur : il s'agit du test de référence de la muco et est utilisé partout comme test diagnostique. Après stimulation de la sudation (test de la sueur), la sueur est recueillie et la concentration de chlorure est mesurée. Lorsque ce taux est inférieur à 40 mmol/L (30 mmol/L chez le nourrisson), le test est considéré comme normal. Si deux taux supérieurs ou égaux à 60 mmol/L sont retrouvés, alors le diagnostic est positif. Lorsque le taux est compris entre 40 (30 chez le nourrisson) et 60 mmol/L, l'interprétation est douteuse et le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être écarté [15].

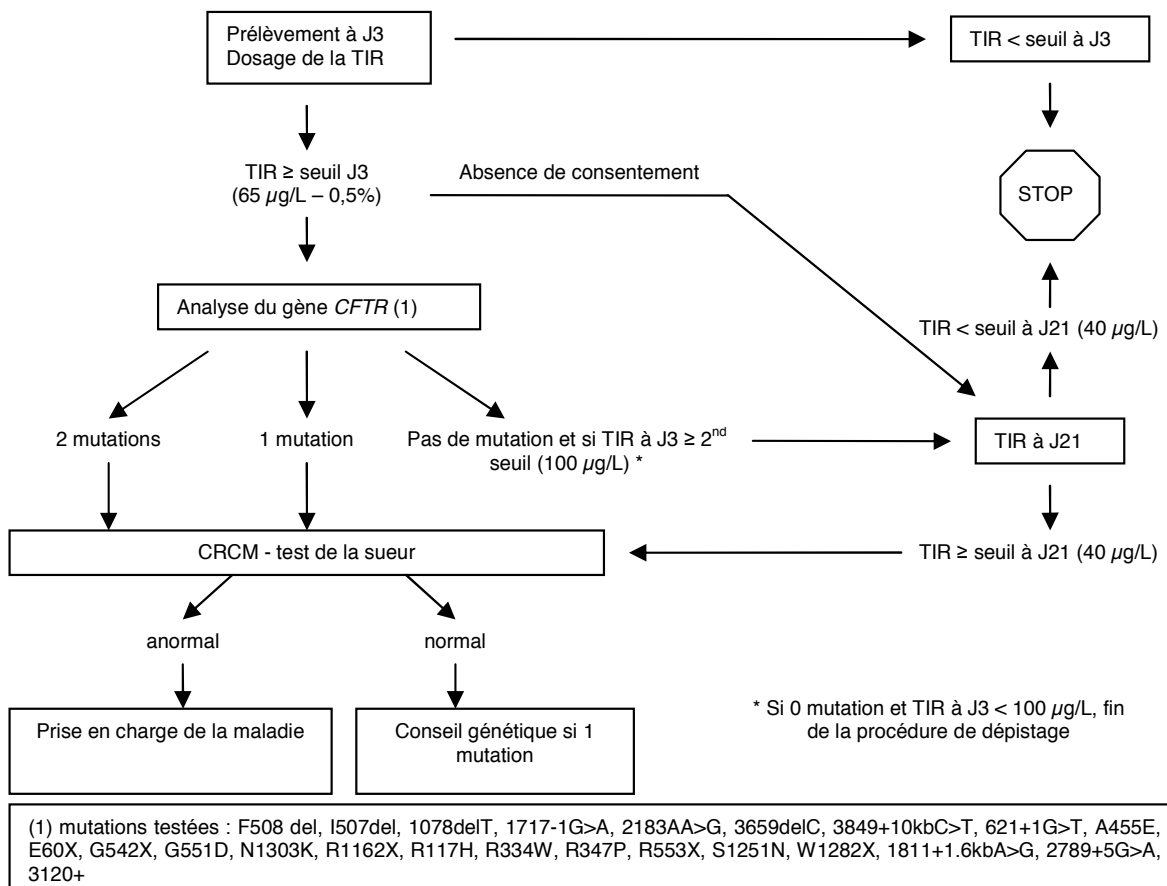


Figure 1. Algorithme de dépistage de la mucoviscidose en 2008, d'après la Haute Autorité de Santé [16]

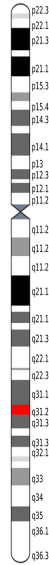
Des examens complémentaires, comme la recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR, la différence de potentiel nasal (DDP) ou encore la recherche de la « protéine associée à la pancréatite » (pancreatitis-associated protein) (PAP), permettent de renforcer le diagnostic si les précédents ne l'ont pas permis avec précision.

## **1.2. Génétique de la mucoviscidose**

La mucoviscidose se transmettant sur le mode autosomique récessif, ce qui signifie d'une part qu'elle n'est pas liée au sexe, et d'autre part que seuls les sujets ayant hérité de deux mutations (l'une provenant du père et l'autre de la mère) sont atteints de la maladie. Le risque statistique pour chaque grossesse d'un couple de sujets sains hétérozygotes est le suivant :

- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose
- 1 risque sur 4 d'avoir un enfant indemne de la maladie et non porteur
- 1 risque sur 2 d'avoir un enfant non atteint de la mucoviscidose mais hétérozygote pour l'une des deux mutations.

Le gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose a été isolé en 1989. Il contient 27 exons et est localisé sur le chromosome 7, en position 7q31 (Figure 2). La protéine est composée de 1480 acides aminés [17]. Depuis 1990, plus de 1500 mutations de toutes natures ont été identifiées sur ce gène, responsables ou non d'un phénotype de mucoviscidose.



**Figure 2. Chromosome 7 et localisation du gène CFTR**

Un patient atteint de mucoviscidose peut être homozygote (porteur de la même mutation CFTR sur les deux allèles du gène CFTR) ou hétérozygote composite (porteur de deux mutations CFTR différentes) [13]. La mutation la plus fréquente est la mutation F508del retrouvée dans plus de 82% des cas de mucoviscidose en France et dans presque la moitié des cas à l'état homozygote [1].

Les premières mutations ont été classées en 4 classes en fonction de leur impact sur le fonctionnement de la protéine CFTR [18,19] :

- classe I pour une mutation générant une protéine tronquée ou aberrante
- classe II pour une mutation altérant le processus de maturation cellulaire de la protéine
- classe III pour une mutation altérant la régulation du canal chlorure
- classe IV pour mutation perturbant la perméabilité du canal chlorure.

Une classe V a été depuis ajoutée pour les mutations diminuant l'expression membranaire d'une protéine CFTR fonctionnelle [11].

### **1.3. Physiopathologie et manifestations cliniques**

L'expression de la maladie est variable selon les tissus et son stade de développement ; il existe également des formes plus ou moins sévères de la mucoviscidose. Ses manifestations principales concernent l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires) et les glandes sudoripares.

L'expression phénotypique de la maladie dépend du fonctionnement qualitatif et quantitatif de la protéine CFTR : plus son niveau d'activité est faible, plus le phénotype de la maladie est sévère. Lorsque l'activité de la protéine est inférieure à 10 %, une faible variation suffit à modifier de façon importante le phénotype de la maladie [20].

#### **1.3.1. Au niveau des cellules épithéliales respiratoires**

L'atteinte de l'appareil respiratoire constitue la cause majeure de mortalité et de morbidité dans la mucoviscidose. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR se traduit par une rétention intracellulaire de chlorure et une réabsorption du sodium, entraînant une augmentation de la réabsorption de l'eau, et de ce fait, une déshydratation du liquide de surface bronchique qui augmente la viscosité des sécrétions. L'atteinte respiratoire est liée à ce mucus épais et visqueux qui constitue un terrain favorable à la croissance des micro-organismes expliquant la plupart des infections.

Les patients atteints de mucoviscidose développent également, en dehors de toute infection, une inflammation augmentant la synthèse de mucus et son hyperviscosité. Cette inflammation précède l'infection, d'où un intérêt à diagnostiquer rapidement la maladie. Des marqueurs inflammatoires sont détectés précocement dans le Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) du nourrisson (augmentation des polynucléaires neutrophiles, de l'interleukine 8, et de l'élastase) avant que les cultures ne soient positives. Ces résultats sont en faveur de processus inflammatoires broncho-pulmonaires exacerbés. Inflammation

et infection entretiennent un cercle vicieux et sont responsables de la dégradation pulmonaire. D'abord localisées aux voies aériennes périphériques, infection et inflammation gagnent secondairement les gros troncs bronchiques ; il s'y associe une hyperplasie des cellules à mucus et des cellules basales épithéliales, et la paroi bronchique devient le siège d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles. Certaines lésions évoluées sont de véritables abcès endo-bronchiques qui s'étendent au parenchyme adjacent. Les lésions anatomiques évoluent, de l'inflammation à la fibrose, avec obstruction des bronchioles, emphysème avec fibrose interstitielle et dilatation bronchique. Il apparaît alors une broncho-pneumopathie chronique obstructive qui peut s'aggraver d'une insuffisance respiratoire chronique, pouvant évoluer jusqu'au décès.

### **1.3.2. Au niveau des glandes sudoripares**

Le dysfonctionnement de la protéine CFTR entraîne le maintien d'une sécrétion de sueur riche en chlorure de sodium et en eau du fait d'un gradient électrochimique inversé par rapport aux cellules bronchiques. Dans certains cas, lors d'une exposition à la chaleur, cette perte de sel peut entraîner une déshydratation aiguë pouvant conduire au décès.

### **1.3.3. Au niveau du tube digestif**

La mucoviscidose se manifeste avec une sévérité variable par une insuffisance pancréatique exocrine avec troubles de l'absorption, carences en acides gras essentiels et par des troubles de la motilité intestinale.

L'insuffisance pancréatique exocrine est une manifestation classique de la mucoviscidose et est présente chez plus de 75 % des patients [21]. Elle est liée à l'obstruction des canaux excréteurs par du matériel éosinophile. Les sécrétions pancréatiques sont épaisses, pauvres en eau, en bicarbonates et en enzymes pancréatiques.

Il en résulte un syndrome de malabsorption des graisses (se manifestant par une diarrhée grasseuse) associé à une carence en vitamines liposolubles A, D, E, K et en acides gras essentiels [22]. Ces carences sont la cause d'une dénutrition qui est d'une grande fréquence dans la mucoviscidose, tous stades évolutifs confondus. Dans une étude française en 2005 [2], près de 50 % des patients atteints de mucoviscidose étaient considérés comme malnutris, c'est-à-dire avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> ; de plus, la malnutrition était significativement plus importante chez les patients avec un génotype CFTR plus grave (incluant au moins une mutation F508del).

Le trouble du transfert ionique trans-épithélial lié au défaut de CFTR se traduit également par un mucus épais et déshydraté, qui, en faisant écran, peut contribuer au syndrome de malabsorption, mais est surtout responsable, du fait de l'altération de ses propriétés lubrifiantes, d'une obstruction intestinale dont découlent les manifestations de type *ileus meconial*, syndrome d'obstruction intestinale distale ou constipation.

#### **1.3.4. Autres manifestations cliniques**

L'altération des fonctions pulmonaires et/ou pancréatiques peut entraîner des complications supplémentaires.

Les lésions hépatiques fréquemment observées seraient dues à l'obstruction des canaux biliaires intrahépatiques par une bile trop épaisse et visqueuse. L'atteinte hépatique, présente chez 30 % des patients mucoviscidosiques, peut se manifester par une hépatomégalie, des anomalies du bilan hépatique, voire une cirrhose ; les facteurs de risque seraient des antécédents d'*ileus meconial*, l'insuffisance pancréatique, la colonisation chronique à *Burkholderia cepacia* et un nombre élevés de cures d'antibiotiques [23].

L'insuffisance pancréatique endocrine est également fréquente : le diabète est secondaire à l'atteinte du pancréas avec destruction des îlots de Langerhans et

dégénérescence graisseuse [24]. Il conduit à des pertes rénales de glucose, de sodium et d'eau, responsables de l'amaigrissement initial. Ce diabète peut aggraver la morbi-mortalité de la mucoviscidose et expose les patients aux complications de cette pathologie (rétinopathies, néphropathies). Selon le Registre Français de la Mucoviscidose (RFM), le diabète touche 14,8 % des malades, et est traité par insuline chez 11,7 % des patients[1].

La malabsorption en vitamine D et en calcium participe, avec la dénutrition, l'hypogonadisme, et l'inflammation systémique chronique, à l'apparition d'une ostéoporose. Cette dernière est ainsi plus fréquente dans la mucoviscidose que dans la population générale [25].

D'autres organes peuvent également être touchés en cas de mucoviscidose, du fait du dysfonctionnement de la protéine CFTR ou de l'altération des fonctions pulmonaires et pancréatiques :

- le reflux gastro-œsophagien (RGO) touche près de 80% des malades ; serait en cause une dysfonction du sphincter œsophagien inférieur avec un nombre élevé de relaxations transitoires de ce sphincter [26] ;
- l'appareil génital est très souvent touché, puisque 98% des hommes atteints de mucoviscidose sont infertiles du fait d'une absence bilatérale des canaux déférents [27] ; la fertilité des femmes peut également être réduite à cause de l'épaississement de la glaire cervicale ;
- le CFTR étant présent sur les myocytes, sont observés une hypertension artérielle pulmonaire, des myocardiopathies non obstructives, des lésions de fibrose myocardiques et des troubles de perfusion myocardique ;
- les patients présentent de nombreuses complications oto-rhino-laryngologiques (ORL), comme la sinusite maxillaire ou encore la polypose nasale qui touche 14,1 % des malades [1].

#### 1.4. Colonisation de l'arbre respiratoire

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Le plus souvent ils précèdent, de quelques mois à plusieurs années, la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. D'autres agents bactériens (*B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*), viraux (rhinovirus, virus Coxsackie, Echovirus, Virus Respiratoire Syncytial [VRS]) et fongiques (*Aspergillus fumigatus*) sont parfois associés à l'évolution de la maladie, mais il est généralement admis que l'infection à *P. aeruginosa* constitue un tournant de la maladie [9].

L'infection broncho-pulmonaire chez le patient atteint de mucoviscidose nécessite d'abord quelques définitions, établies pour *P. aeruginosa* par un consensus européen en 2000 [28] :

- la primo-colonisation correspond à la présence de *P. aeruginosa* dans l'arbre bronchique, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps [Ac] sérique spécifique) d'infection,
- la colonisation chronique est la présence de *P. aeruginosa* dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois attestée par au moins 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signe direct ou indirect d'infection,
- l'infection broncho-pulmonaire combine une primo-colonisation associée à des signes directs ou indirects d'infection ; pour *P. aeruginosa*, l'infection peut être diagnostiquée sur la détection d'Ac sur au moins deux examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives,
- l'infection broncho-pulmonaire chronique associe la colonisation chronique à des signes directs ou indirects d'infection. La différence entre colonisation et infection



tient à l'identification de la réponse de l'hôte (réponse humorale ou manifestations cliniques),

- l'exacerbation est définie par la nécessité de recourir à un traitement antibiotique indiqué par un changement récent d'au moins deux des critères suivants : changement du volume ou de la couleur des expectorations, augmentation de la toux, augmentation de la fatigue ou perte d'énergie, anorexie ou perte de poids, perte de plus de 10% de fonction respiratoire ou modifications de la radio thoracique, augmentation de la dyspnée ; l'augmentation franche (en Unités Formant Colonies par millilitre [UFC/mL]) de la charge bactérienne d'un prélèvement à l'autre dans le cadre du suivi systématique peut également être considérée comme une exacerbation en l'absence de critères cliniques,
- l'éradication d'un germe est la disparition, après traitement, d'un germe précédemment trouvé dans un prélèvement bronchique de bonne qualité. Elle peut être transitoire ou persister plusieurs années.

Selon le bilan des données 2010 du RFM [1], 92,9 % des malades de mucoviscidose ont au moins un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) positif à un germe. *S. aureus* est le germe le plus fréquent, présent chez 62,5 % des patients (dont 53,5 % de *S. aureus* Sensible à la méticilline [SAMS] et 8 % de *S. aureus* résistant à la méticilline [SAMR]), suivi de près par *P. aeruginosa* (42,9 % dont 9,3 % de multi-résistants) ; viennent ensuite *H. influenzae* (23,4 %) et *S. maltophilia* (8,5 %).

Une étude américaine, publiée dans Chest en 2009 [29], rapporte l'évolution de la prévalence des pathogènes bactériens isolés de l'appareil respiratoire chez des patients atteints de mucoviscidose entre 1995 et 2005. Ainsi, la prévalence de la colonisation à *P. aeruginosa* a significativement diminué pendant cette période, passant de 60,4 % à

56,1 % ; cette baisse était plus marquée chez les enfants de 6 à 10 ans et les adolescents de 11 à 17 ans. A l'inverse, la prévalence SAMS, ainsi que celle du SAMR, ont augmenté, passant respectivement de 37,0 % à 52,4 % et de 0,1 % à 17,2 % entre 1995 et 2005. En ce qui concerne les autres germes, moins fréquents, la prévalence de *B. cepacia* a diminué tandis que celles de *H. influenzae* et *S. maltophilia* ont augmenté.

D'autres germes que des bactéries peuvent également coloniser l'appareil respiratoire des patients atteints de mucoviscidose, comme *A. fumigatus*, champignon filamenteux fréquemment retrouvé dans l'environnement (dans la poussière, les végétaux...). Toujours selon le RFM, le taux de prévalence de colonisation à *Aspergillus* en 2010 était de 21 % [1] ; basé sur la positivité des cultures de crachats des malades, il augmente avec l'âge, l'administration récurrente d'antibiotiques ou de corticoïdes, ou encore la colonisation à *S. maltophilia* [30]. Une partie des patients colonisés à *Aspergillus* développeront une Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA), une sensibilisation de mécanisme allergique à ce champignon. Les patients colonisés par *Aspergillus* ont un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) inférieur à ceux non colonisés, et ce d'autant plus s'ils sont colonisés à *P. aeruginosa* [30,31]. Enfin, la présence prolongée de ce champignon dans les voies respiratoires est associée à de plus nombreuses exacerbations, et à un plus grand nombre d'hospitalisations chez ces patients.

### **1.5. Suivi et surveillance systématique de la mucoviscidose**

Les patients atteints de mucoviscidose sont suivis régulièrement et à toutes les phases de leur maladie, généralement tous les 3 mois en centre spécialisé. Le pronostic de la maladie étant conditionné par l'atteinte respiratoire, l'évaluation rigoureuse, régulière et

précise de cette fonction doit être à la base du suivi des patients, et ce grâce aux Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR).

Chez l'enfant d'âge scolaire et l'adulte, l'examen de référence reconnu est la spirométrie [32], dont le principal examen est le VEMS. Ce dernier permet également de calculer l'indice de Tiffeneau, en le divisant par la Capacité Vitale (CV, volume d'air maximal que l'on peut inspirer en une seule fois après avoir expiré au maximum) du patient. Normalement supérieur à 80 %, il est nettement diminué dans toutes les pathologies pulmonaires obstructives comme l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou encore la mucoviscidose. Il peut être exprimé en litres, mais également plus souvent en pourcentage d'une valeur théorique (en fonction du sexe, du poids, de la taille et de l'âge).

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés par l'étude de Konstanet *al.* en 2007 [33] comme accélérant la baisse du VEMS chez les malades de mucoviscidose : l'infection à *P. aeruginosa*, un faible IMC, des exacerbations pulmonaires traitées par antibiotiques intraveineux, l'élévation des enzymes hépatiques dans le sang et l'insuffisance pancréatique sont autant d'accélérateurs de la dégradation de la fonction respiratoire.

Le VEMS est le paramètre qui reflète le mieux l'évolution de la fonction respiratoire au cours de la maladie, et reste le meilleur marqueur prédictif de la mortalité liée à la mucoviscidose [34].

## **2. Epidémiologie de la mucoviscidose en France**

Les études épidémiologiques ayant mesuré la fréquence de la mucoviscidose et la répartition de ses mutations datent pour la plupart des années quatre-vingt-dix. Les résultats de ces études se sont par la suite affinés avec l'amélioration des connaissances des mutations et la mise en place des programmes de santé publique tels que les dépistages prénatal et néonatal. Ces programmes :

- rendent possible et précise la mesure de la prévalence à la naissance de la mucoviscidose au niveau national ;
- pourraient induire une baisse de la prévalence à la naissance de la mucoviscidose. La France offre en effet la possibilité pour les parents d'enfants atteints dépistés à la naissance ainsi qu'aux collatéraux, d'avoir recours à un conseil génétique, à un diagnostic prénatal et à l'interruption de grossesse, s'ils le désirent, pour les grossesses ultérieures. Jusqu'à ce jour, aucune étude française ou étrangère n'a identifié une baisse de la prévalence résultant uniquement de la mise en place d'un dépistage néonatal systématique ;
- pourraient à l'inverse induire une augmentation de la prévalence à la naissance, en dépistant des formes modérées de la maladie qui n'auraient été diagnostiquées que plus tardivement en l'absence de dépistage néonatal.

### **2.1. Fréquence de la pathologie en France**

#### **2.1.1. Prévalence à la naissance**

En France, la prévalence à la naissance de la mucoviscidose avait été estimée de 1/3500 à 1/4000 naissances dans les années quatre-vingt-dix à partir des programmes pilotes de dépistage dans l'ouest de la France [35]. Depuis le début du programme de dépistage

néonatal en 2002, il a été réalisé près de 6,8 millions de tests ; 1480 nouveau-nés atteints de mucoviscidose ont été dépistés par dosage de la TIR dans le sang [36]. La fréquence moyenne est de 1/4600 ; elle varie selon les régions, allant de 1/3000 à 1/6540.

### **2.1.2. La population de malades en France**

Le conseil médical de l'association Vaincre la mucoviscidose a mis en place en 1992 un Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) dont le but était d'améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population atteinte de mucoviscidose et de l'impact des interventions thérapeutiques, et de mieux appréhender le coût socio-économique de cette affection pour tenter d'obtenir une adéquation des ressources aux besoins en constante évolution.

A ces objectifs initiaux s'est ajouté celui de l'exhaustivité de l'étude de la population malade. L'association a ainsi œuvré pour créer le RFM, qui a obtenu fin 2008 (et renouvelé en 2011) sa qualification par le Comité National des Registres Maladies Rares, comité composé par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

La population étudiée dont le rapport du RFM [1] fait l'objet, et dont les données suivantes sont issues, est composée des personnes atteintes de mucoviscidose et suivies par les centres de soins en France (métropole et île de la Réunion) et participant au registre. Le recueil des données est effectué par les équipes des centres une fois par an.

D'après l'association Vaincre la mucoviscidose, la France compte quelque 6300 patients atteints de mucoviscidose, et 2 millions de porteurs sains. L'espérance de vie pour les enfants nés en 2006 est de 47 ans, et, en 2010, l'âge moyen de décès était de 29 ans [37].

### 2.1.2.1. *Caractéristiques de la population*

Le nombre de patients recensés malades de la mucoviscidose et suivis par les centres est en constante augmentation depuis 1992, et atteint 5758 patients en 2010, dont 52 % d'enfants. Les hommes et les femmes sont en proportions égales, avec 51% contre 49 % de femmes atteintes. La pyramide des âges des patients malades (Figure 3) est bien représentative du très jeune âge de ces patients, puisque ce ne sont pas moins de 94 % des patients qui ont moins de 40 ans ; l'âge moyen était de 18,1 ans en 2010 pour une médiane de 16 ans.

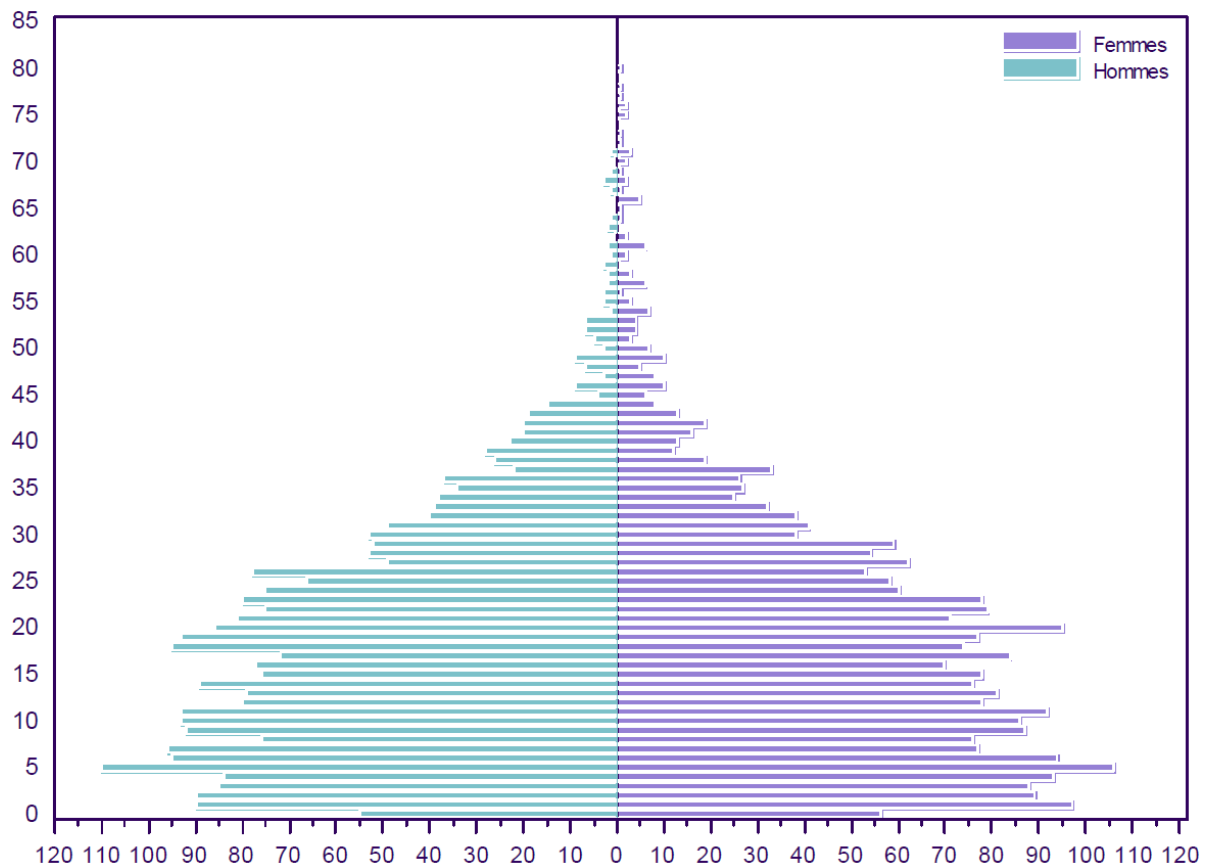


Figure 3. Pyramide des âges des patients de mucoviscidose en 2010, d'après le RFM [1].

### 2.1.2.2. *Localisation géographique*

La prévalence de la mucoviscidose est très variable selon les régions de France (Figure 4) : ce sont ainsi la Bretagne, les départements des Alpes, et l'est de la France en général,

ainsi que l'île de la Réunion, qui enregistrent les plus fortes prévalences (entre 9 et 16 malades pour 100 000 habitants). A l'opposé, les régions du sud-ouest et des Pyrénées enregistrent un taux de prévalence des plus faibles de France, avec « seulement » de 3 à 7 malades pour 100 000 habitants.

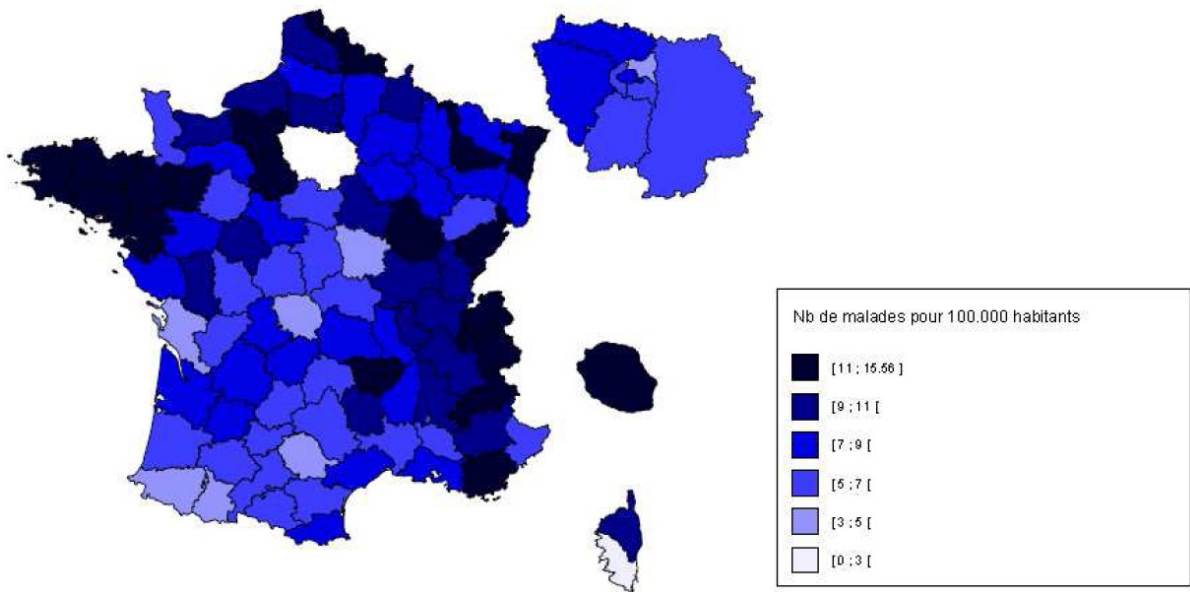


Figure 4. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants), d'après le RFM [1]

## 2.2. Quelles mutations ? Quels génotypes ?

Depuis la découverte du gène CFTR responsable de la mucoviscidose, plus de 1500 mutations ont été mises en évidence. La France, de par son histoire et sa composition démographique, possède une diversité des mutations et des particularités régionales qui reflètent soit des régions aux flux migratoires importants, soit des régions plus enclavées ayant conservé une homogénéité génétique (Figure 4).

Une étude réalisée en 1998 à partir des données issues de 3595 patients pour lesquels une mucoviscidose avait été confirmée a permis de dresser la carte des fréquences des mutations sur le territoire [38]. L'étude a révélé que « la France possédait le plus large

spectre mutationnel rapporté pour la population d'un pays avec plus de 300 mutations différentes » :

- 5 mutations étaient retrouvées sur 75 % des allèles étudiés, dont F508del dans 67 % des cas
- 9 mutations présentaient des fréquences comprises entre 0,99 et 0,40 %
- toutes les autres mutations étaient rares (133 n'apparaissaient que 2 à 28 fois, et 153 n'ont été identifiées qu'une seule fois).

Cette même étude a également permis d'identifier 5 génotypes responsables de plus de 57 % des cas de mucoviscidose en France, dont F508del/F508del dans 48 % des cas.

D'après les dernières données du RFM en 2010 [1], 82,9 % des patients suivis portaient au moins une mutation F508del ; cette mutation était présente une fois pour 39,3 % des patients, et deux fois pour 43,6 % d'entre eux.

### **2.3. Espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose**

Avec l'amélioration des connaissances sur les mécanismes physiopathologiques et génétiques de la maladie, et les progrès concernant la prise en charge thérapeutique des complications de la mucoviscidose, l'espérance de vie des malades s'est considérablement accrue.

En France, le bilan des données 2005 du RFM [21] indiquent que l'espérance de vie d'un enfant né atteint de mucoviscidose entre 2003 et 2005 est de 47 ans, alors qu'elle était de 39 ans pour les enfants nés entre 1999 et 2001. L'âge moyen des patients décédés est également en augmentation, puisqu'il passe de 23 ans en 2001 à 29 ans en 2010 [1].

L'espérance de vie est partiellement influencée par les mutations en présence. Une étude rétrospective américaine réalisée à partir du registre américain de la mucoviscidose [39] a comparé les taux de mortalité standardisés des 11 génotypes associant la mutation



F508del les plus fréquemment rencontrés aux Etats-Unis entre 1991 et 1999. Ces génotypes ont été répartis entre les 5 classes fonctionnelles de la protéine CFTR. L'étude a montré que les patients ayant des mutations associées aux classes I, II et III avaient des taux de mortalité plus élevés que ceux ayant des mutations appartenant aux classe IV et V.

La colonisation de l'appareil respiratoire des malades a également une influence sur la survie des patients. Dans cette étude de cohorte [40] de 19 883 patients atteints de mucoviscidose aux Etats-Unis, entre 1996 et 2006, la détection du SAMR dans l'appareil respiratoire était associée à une moindre survie, avec une médiane de survie diminuée de 6,2 ans par rapport aux malades porteurs de SAMS. De plus, le pourcentage de risque de décès associé à la présence de SAMR était de 34 %, et le *hazard ratio* lié à la présence de SAMR était de 1,47 (IC 95 % 1,32-1,62).

La colonisation à *P. aeruginosa* a également un effet néfaste sur la survie, comme le démontre cette étude [41] : le pourcentage de survie à 16 ans passait ainsi de 84% à 53% chez les patients porteurs de *P. aeruginosa* au début de l'étude ; la survie était encore moins bonne chez les jeunes enfants, puisque seulement 20 % des enfants âgés de 0 à 5 ans au début de l'étude étaient toujours vivants après 10 ans.

L'évolution très rapide de l'espérance de vie à la naissance sur les dernières années résulte de deux mécanismes : d'une part l'amélioration réelle de la survie des patients atteints de forme classique de la maladie, et d'autre part de la prise en compte, dans la calcul de cette espérance de vie, de formes modérées de la mucoviscidose plus fréquemment diagnostiquées à l'âge adulte.

### **3. Prise en charge thérapeutique des malades**

La mucoviscidose est une maladie dont aucun traitement curatif n'est pour l'instant disponible, et ce malgré l'intense recherche dans ce domaine. Les traitements quotidiens sont donc très nombreux, comme en atteste un exemple de traitement type en Annexe 1. La prise en charge thérapeutique par des professionnels de santé aura donc plusieurs objectifs, notamment d'améliorer la fonction respiratoire ou ralentir sa dégradation, d'identifier et traiter précocement les colonisations et infections broncho-pulmonaires, de prévenir et traiter les exacerbations, de maintenir un état nutritionnel optimal, mais également d'éduquer les patients et leur famille pour au final, améliorer la qualité de vie.

#### **3.1. Amélioration de la fonction respiratoire**

La Société Française de Pédiatrie (SFP), dans une conférence de consensus sur la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose et datant de 2002 [9], émet des recommandations sur les thérapeutiques à visée respiratoire. Des recommandations générales sur les traitements chroniques de la mucoviscidose ont également été publiées en 2007 par une équipe américaine [42].

##### **3.1.1. Kinésithérapie respiratoire**

La kinésithérapie fait partie du traitement de la mucoviscidose, essentiellement chez les nouveau-nés. En effet, la diminution de la clairance muco-ciliaire entraîne une stase des sécrétions responsables de l'obstruction, que la kinésithérapie a pour but de mobiliser puis d'éliminer. En outre, la kinésithérapie assure un entretien global de la mobilité articulaire et maintient, par un travail musculaire, une adaptation optimale à l'effort.

Le consensus de la SFP recommande que la kinésithérapie respiratoire quotidienne chez le nourrisson dépisté soit débutée dès l'apparition d'un symptôme respiratoire. Lorsque le nourrisson est symptomatique, une séance quotidienne est conseillée en état stable, et deux séances quotidiennes en période d'exacerbation. Chez le nourrisson dépisté asymptomatique, une kinésithérapie mensuelle permet d'optimiser les résultats des prélèvements bactériologiques et l'éducation précoce des familles. A partir de 2 ans, la coopération de l'enfant peut être envisagée, permettant l'éducation à la toux volontaire.

### **3.1.2. Bronchodilatateurs**

D'après la SFP, seuls les bêta-2-mimétiques trouvent une justification à leur utilisation (les anticholinergiques ne sont pas recommandés car ils contribueraient à l'épaississement du mucus), et ce dans trois situations :

- l'utilisation des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation dans les périodes d'exacerbation permet une amélioration des paramètres fonctionnels
- les bêta-2-mimétiques au long cours en période stable : leur indication est essentiellement clinique, et est motivée par la gêne respiratoire ; il est alors généralement prescrit une association d'un bêta-2-mimétique et d'un corticoïde à inhaler, comme le formotérol associé soit à la béclométhasone (Innovair®), soit au budésonide (Symbicort®) ;
- la nébulisation de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action réalisée avant le début de la séance de kinésithérapie améliore le drainage bronchique.

Les recommandations américaines sont en accord avec celles-ci, bien qu'ils soulignent que le bénéfice à long terme des bêta-2-mimétiques n'a que peu été prouvé, et que seule la preuve de leur efficacité a été montrée dans des études à court terme (de 2 jours à 4 semaines). Ils recommandent toutefois l'utilisation des bêta-2-mimétiques pour améliorer

la fonction respiratoire, soulignant le fait qu'une seule étude à long terme a comparé les bêta-2-mimétiques de courte durée d'action et ceux de longue durée, avec une meilleure efficacité pour ceux de longue durée d'action.

Face à des études aux résultats contradictoires sur l'administration des anticholinergiques inhalés, leur utilisation n'est, selon l'équipe américaine, pas recommandée dans la mucoviscidose.

### **3.1.3. Mucolytiques**

#### **3.1.3.1. *rhDNase***

La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en Acide DésoxyriboNucléique (ADN) extracellulaire sont très élevées, ce polyanionique visqueux est libéré par les leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. *In vitro*, la dornase alfa ou rhDNase hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

Les recommandations dans la mucoviscidose sur les traitements chroniques ayant pour but le maintien de la fonction pulmonaire, parues en 2007 [42], sont claires : l'administration quotidienne de dornase alfa est fortement recommandée chez les malade de 6 ans et plus avec atteinte pulmonaire modérée à sévère, afin d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire les exacerbations (recommandation de niveau A).

La posologie est d'une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de 2,5 mg (correspondant à 2500 unités) de désoxyribonucléase I. Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une ampoule 2 fois par jour.

### **3.1.3.2. *N-acétylcystéine***

Le cas de ce mucolytique largement employé dans d'autres situations que la mucoviscidose, et dont l'action est basée sur la dépolymérisation du mucus en cassant les ponts disulfures, n'est pas abordé par le consensus français de 2002.

Une étude de 1999 [43] a cependant conclu qu'il n'y avait pas de bénéfice avec la N-acétylcystéine par voie inhalée, mais qu'un effet bénéfique à long terme de N-acétylcystéine par voie orale ne pouvait être exclu (très faible amélioration du VEMS mais une pertinence clinique douteuse).

### **3.1.4. Corticothérapie**

#### **3.1.4.1. *Corticothérapie par voie orale***

Selon le consensus de la SFP, la corticothérapie par voie orale a deux indications reconnues : l'ABPA, et la non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotique de 14 jours prescrite pour une exacerbation.

La dose conseillée est de 1 à 2 mg/kg chez l'enfant, et à 1 mg/kg chez l'adulte, en cures n'excédant pas 2 semaines et avec une diminution rapide des doses.

Dans une étude de 1995 [44], le bénéfice sur le VEMS a été prouvé chez les patients prenant 1 à 2 mg/kg de prednisone par rapport aux patients prenant un placebo (pas de diminution significative du pourcentage moyen prédit du VEMS dans le groupe prednisone) ; les patients du groupe prednisone développaient cependant de nombreux effets indésirables, tels que perturbation de la glycémie, retards de croissance et colonisation à *P. aeruginosa*.

Ainsi, le consensus américain ne recommande pas l'utilisation de corticoïdes *per os*, en dehors de l'asthme ou de l'ABPA.

Ces effets indésirables inacceptables apparaissant après corticothérapie orale ont conduit à proposer la voie inhalée.

#### **3.1.4.2. Corticoïdes inhalés**

D'après les deux consensus, aucune étude n'a démontré d'amélioration statistiquement significative sur le VEMS, ni de ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire, après administration de corticoïdes inhalés.

Il n'est donc pas recommandé de prescrire cette thérapeutique chez les patients atteints de mucoviscidose.

### **3.2. Traitements de la colonisation et des exacerbations infectieuses**

#### **3.2.1. Au long cours**

La colonisation de l'appareil respiratoire par tous types de germes infectieux est une constante dans la mucoviscidose. La prévention des exacerbations par une antibiothérapie au long cours fait donc partie intégrante du traitement.

##### **3.2.1.1. Prise en charge de la colonisation à *S. aureus***

L'antibioprophylaxie primaire contre *S. aureus* n'est actuellement pas recommandée [9,42] : il a en effet été montré que les patients traités au long cours contre *S. aureus* notamment par de la céfalexine étaient plus souvent colonisés à *P. aeruginosa* que les patients prenant un placebo [45].

##### **3.2.1.2. Prise en charge de la colonisation à *P. aeruginosa***

La colonisation par *P. aeruginosa* marque un tournant dans l'évolution de la maladie et est l'une des causes du déclin de la fonction pulmonaire. Un traitement précoce et

intensif de la primo-colonisation permet de retarder au maximum le passage à la chronicité, stade à partir duquel l'éradication de ce germe est impossible.

Lors de la primo-colonisation, le consensus de la SFP recommande l'administration de deux antibiotiques bactéricides par voie intraveineuse (IV) pendant 14 à 21 jours, suivis ou non d'aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois. Cette association comprend une bêta-lactamine à savoir la ceftazidime en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue, et un aminoside comme la tobramycine en dose unique journalière [9]. Ce premier traitement est réalisé à l'hôpital, et son efficacité est contrôlée de façon rapprochée, si possible mensuellement, par ECBC ; une nouvelle cure IV est conseillée en cas de cultures positives.

Les antibiotiques par voie inhalée font également partie du traitement de l'infection chronique à *P. aeruginosa* :

- la tobramycine inhalée, à la posologie de deux nébulisations de 300 mg par jour en alternant des cycles de traitement de 28 jours suivis de 28 jours sans traitement, a prouvé son efficacité dans l'amélioration de la fonction respiratoire et la diminution de la concentration de *P. aeruginosa* [46] ;
- la colistine par voie inhalée à la dose d'1 MUI 2 fois par jour a montré son efficacité vs. placebo dans le ralentissement de la dégradation du VEMS et de la CV [47], mais n'a pas montré de meilleure efficacité par rapport à la tobramycine [48] ; elle a par contre fait apparaître dans cette étude moins de souches résistantes à *P. aeruginosa* que la tobramycine.
- Une étude récente [49] prouve l'intérêt de la lévofloxacine par voie inhalée : à 28 jours de traitement, il est noté une réduction de la densité de *P. aeruginosa* dans les crachats, et surtout une augmentation du VEMS et des réductions significatives de l'utilisation d'autres antibiotiques anti-pseudomonas.

L'azithromycine est une alternative dans le traitement de l'infection chronique, du fait d'une activité anti-inflammatoire supprimant la sécrétion de cytokines de l'épithélium bronchique, et menant à la diminution de la production de mucus et de la migration des neutrophiles [50]. Ce macrolide, à la dose de 250 à 500 mg 3 fois par semaine est en effet efficace dans la diminution des exacerbations en cas de colonisation chronique [51] ou non [52]. En France en 2010, 42,4 % des patients atteints de mucoviscidose suivaient un traitement par de l'azithromycine [1].

### **3.2.1.3. *Prise en charge de l'ABPA***

Les auteurs de la conférence de consensus de la CFF [53] avancent avec prudence des recommandations de traitement, à adapter à chaque cas en fonction de la présentation clinique du patient.

Les corticoïdes, atténuant les réactions inflammatoires et immunologiques de l'ABPA, doivent être utilisés dans toutes les exacerbations d'ABPA (sauf en cas de contre-indication) ; la posologie doit débuter à 0,5-2 mg/kg/jour avec un maximum de 60 mg/jour pendant 1 à 2 semaines, puis décroître en fonction du taux d'immunoglobuline E (IgE), des radiographies thoraciques, de la spirométrie et de la clinique. La réduction progressive des doses doit être faite en 2 à 3 mois. Une amélioration clinique confirme l'ABPA, mais si le patient rechute pendant la décroissance des doses, il est recommandé de augmenter les doses de corticoïdes et d'ajouter un antifongique comme l'itraconazole.

Dans ce cas, la dose initiale d'itraconazole doit être de 5 mg/kg/jour en une prise jusqu'à 200 mg, en deux prises au-delà. La dose quotidienne ne doit pas excéder 400 mg sauf si les dosages sériques d'itraconazole sont trop bas (les taux visés doivent être compris entre 1,5 et 2,5 µg/mL), et la durée totale de traitement doit être de 3 à 6 mois.



Un traitement contre l'ABPA est recensé chez seulement 12,4 % des patients atteints de mucoviscidose selon le RFM [1].

### **3.2.2. Traitement des exacerbations**

#### **3.2.2.1. Exacerbations à SAMS**

Le SAMS est sensible à de nombreux antibiotiques, recensés dans le Tableau 1. Le traitement recommandé par le consensus de la SFP [9] en première intention est une bêta-lactamine *per os*, comme la cloxacilline, associée ou non à l'acide fusidique ; en cas d'allergie à la pénicilline, l'association rifampicine-acide fusidique est proposée. La rifampicine et l'acide fusidique ne doivent par ailleurs jamais être utilisés en monothérapie, en raison du risque élevé d'émergence de résistances à ces antibiotiques.

La durée de traitement doit être au minimum de 14 jours, mais doit être évaluée en fonction des données cliniques, bactériologiques et fonctionnelles respiratoires. La persistance de SAMS dans les prélèvements bactériologiques au-delà de 14 jours fait discuter selon l'état clinique un traitement prolongé de 1 à 3 mois par une bêta-lactamine.

#### **3.2.2.2. Exacerbations à SAMR**

Les antibiotiques actifs sur le SAMR sont la pristinamycine et la rifampicine : la bithérapie pristinamycine-rifampicine est donc recommandée en première intention. Les glycopeptides, comme la teicoplanine et la vancomycine, dont il faut surveiller les taux sériques, sont une alternative.

Le linézolide, antibiotique bactériostatique de la classe des oxazolidinones, constitue une alternative intéressante en seconde intention, chez les patients réfractaires ou intolérants aux traitements classiques. Plusieurs *case reports* [54–56] ont prouvé l'efficacité d'un tel traitement, à la posologie de 600 mg deux fois par jour ; la

biodisponibilité du linézolide étant indépendante de la voie d'administration [54], l'administration orale est à privilégier dans les exacerbations à SAMR.

Les principaux antibiotiques efficaces contre les SAMS et SAMR, ainsi que leurs posologies recommandées par la SFP dans les exacerbations de la mucoviscidose, sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés *per os* et IV dans la mucoviscidose, d'après le consensus de la SFP <sup>[9]</sup>.**

Antibiotique	Posologie (mg/kg/jour)		Nombre de prises	Voie d'administration
	Enfant	Adulte		
<b>Anti-SAMS</b>				
Acide fusidique (en association)	30 à 60, maxi 1500 mg/jour	1000 à 1500 mg/j	2 à 3	Orale
Céfalexine	50	100	3	Orale
Ciprofloxacine	30, maxi 1500 mg/j	Maxi 1500 mg/j	2 à 3	Orale
Amoxicilline + acide clavulanique	80, maxi 3000 mg/j	Maxi 3000 mg/j	2 à 3	Orale
Minocycline	4 (si âge > 8 ans)	100 à 200 mg/j	2	Orale
Oxacilline		300	3 à 4	IV
Amikacine	20 à 30 Dose totale cumulée < 15 g	Maxi 20	1 à 3	IV
Amoxicilline + acide clavulanique	200	2 à 12 g/j, maxi 1200 mg/j et 200 mg/injection	3 à 4	IV
Ciprofloxacine	30, maxi 1200 mg/j	400 à 1200	2 à 3	IV
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	IV	IV
<b>Anti-SAMR</b>				
Pristinamycine		50, maxi 4000 mg/j	2	Orale
Linézolide	AMM si âge > 18 ans	1200 mg/j	2	Orale et IV
Rifampicine (en association)	20 à 30	Maxi 20	2	Orale et IV
Teicoplanine		20	1 à 2	IV
Vancomycine	40	2000 mg/j	4	IV

### 3.2.2.3. Exacerbations à *P. aeruginosa*

Les modalités de l'antibiothérapie sont conditionnées par les particularités de *P. aeruginosa*. La primo-colonisation se fait habituellement par des souches sauvages, sensibles aux antibiotiques habituels, puis le passage à la chronicité s'accompagne de la

sécrétion par les souches de quantités importantes d'un exo-polysaccharide visqueux (alginate) qui lui confère un aspect mucoïde sur les milieux de culture. Ce biofilm épais, adhérent, diminue considérablement l'effet bactéricide des antibiotiques, en particulier des aminosides. Par ailleurs, une des souches finit par prédominer sur les autres, et chaque patient n'est infecté *in fine* que par une seule souche.

En 2003, Gibson *et al.* [57] ont émis des recommandations pour le traitement des exacerbations modérées et sévères à *P. aeruginosa*, résumées dans les Tableau 2 et Tableau 3.

**Tableau 2. Traitement des exacerbations modérées à *P. aeruginosa* selon Gibson <sup>[57]</sup>**

	Chez l'enfant	Chez l'adulte
Ciprofloxacine orale	10-15 mg/kg 2 fois par jour	500-750 mg 2 fois par jour
<b>Ou</b> Tobramycine inhalée	300 mg en nébulisation	2 fois par jour
<b>Ou</b> Colistine inhalée	150 mg en nébulisation	2 fois par jour

**Tableau 3. Traitement des exacerbations sévères à *P. aeruginosa* selon Gibson [57]**

	Chez l'enfant	Chez l'adulte
<b>Une bêta-lactamine :</b>		
Ceftazidime	50 mg/kg IV 3 fois par jour	2 g IV 3 fois par jour
<b>Ou</b> Ticarcilline	100 mg/kg IV 4 fois par jour	3 g IV 4 fois par jour
<b>Ou</b> Pipéracilline	100 mg/kg IV 4 fois par jour	3 g IV 4 fois par jour
<b>Ou</b> Imipénem	15-25 mg/kg IV 4 fois par jour	500 mg-1 g IV 4 fois par jour
<b>Ou</b> Méropénem	40 mg/kg IV 3 fois par jour	2 g IV 3 fois par jour
<b>Ou</b> Aztréonam	50 mg/kg IV 3 fois par jour	2 g IV 3 fois par jour
<b>Associée à un aminoside :</b>		
Tobramycine	3 mg/kg IV 3 fois par jour	3 mg/kg IV 3 fois par jour
<b>Ou</b> Amikacine	5-7,5 mg/kg 3 fois par jour	5-7,5 mg/kg 3 fois par jour

L'imipénem et le méropénem sont à réserver aux patients infectés par des germes résistants aux autres bêta-lactamines, et les posologies d'aminosides doivent être adaptées grâce à des dosages sanguins réguliers.

Selon les pratiques courantes, les aminosides sont administrés en 3 perfusions par jour, afin de réduire les effets indésirables de ces molécules, qui sont principalement la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

Un essai randomisé en double aveugle chez des patients atteints de mucoviscidose a visé à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration de tobramycine en une fois par rapport à trois fois par jour (associée à la ceftazidime) [58]. Le bénéfice (effet sur le VEMS) était identique pour les deux groupes, et il n'y a pas eu de différence significative sur les modifications de la créatinine de base pour les deux groupes, sauf chez les enfants, groupe dans lequel l'administration une fois par jour s'est révélée être significativement moins néphrotoxique que trois fois par jour.

Ces résultats sont confirmés par une méta-analyse parue en 2012 et publiée dans la Cochrane database [59], compilant les résultats de quatre études pour un total de 328 patients. Elle ne montre pas de différence significative sur le VEMS (l'efficacité est identique), ni au niveau de la néphrotoxicité (il n'y a pas plus de toxicité dans le cas d'une seule administration quotidienne), sauf chez les enfants chez qui cette dernière était moindre dans le cas d'une injection quotidienne. L'administration en une fois par jour des aminosides dans le cadre des exacerbations à *P. aeruginosa* doit donc être privilégiée, ne serait-ce que pour le confort du patient.

Enfin, une étude publiée en 2012 apporte un éclairage sur l'efficacité et la néphro- et l'ototoxicité des aminosides, grâce à un modèle mathématique permettant de connaître les concentrations en médicament dans le plasma, mais aussi de les calculer dans le rein et dans les liquides auriculaires, et de relier ces concentrations à l'efficacité et à la toxicité [60]. La conclusion des auteurs rejoint celle des études précédentes, mais apporte des résultats chiffrés de concentrations et de toxicité ; il en ressort donc que les aminosides,

administrés une fois par jour, sont aussi efficaces mais moins oto- ou néphrotoxiques que s'ils sont administrés en deux fois ou en continu.

#### 3.2.2.4. *Administration des antibiotiques intraveineux à domicile*

Il est fréquent que les cures d'antibiotiques soient initiées en milieu hospitalier, puis poursuivies à domicile. Les traitements sont alors administrés au moyen de diffuseurs portables, qui sont des dispositifs médicaux à débit pré-réglé, assurant une diffusion en continu de solution médicamenteuse (Figure 5). Leur volume de remplissage dépend de la durée de perfusion, qui varie entre 12 heures et 7 jours. À Grenoble, les antibiotiques préparés par le laboratoire de pharmacotechnie du CHU et administrés au moyen de ces diffuseurs portables sont essentiellement la pipéracilline/tazobactam, la ceftazidime et la tobramycine, et dans une moindre mesure la ticarcilline/acide clavulanique ou l'aztréonam ; les préparations de pipéracilline ou d'amikacine sont beaucoup plus rares. Dans tous les cas, la stabilité et la faisabilité de ces préparations sont prouvées ; elles ne sont pas garanties pour tous les traitements, auquel cas l'administration en diffuseur portable n'est pas possible. Les cures durent en général 14 jours, parfois 21, mais les traitements sont préparés par tranches de 7 jours.

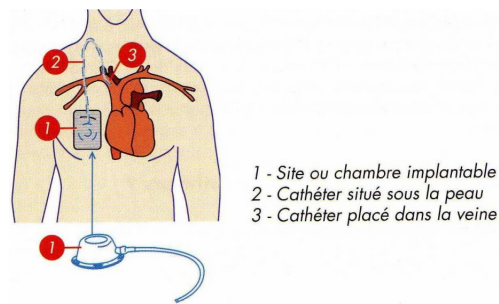


Figure 5. Différents types de diffuseurs portables pour l'administration continue des antibiotiques intraveineux.

Le schéma général des cures prescrites et administrées à domicile comprend en majorité de la tobramycine sur 30 minutes, associée à de la ceftazidime (2 perfusions de 12 heures) ou de pipéracilline/tazobactam (2 perfusions de 12 heures ou 1 sur 24 heures).

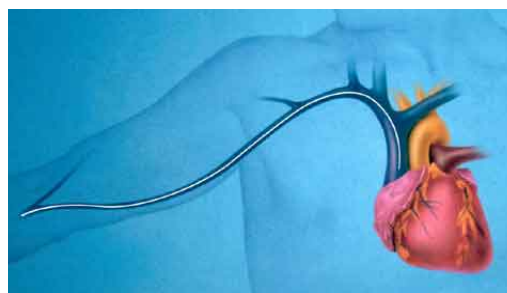
Les diffuseurs ainsi préparés sont ensuite administrés au patient *via* un cathéter (Voie Veineuse Centrale [VVC]) en continu sur 24 heures grâce à deux voies d'abord principales :

- grâce à une chambre implantable (Figure 6), placée sous la peau en sous-claviculaire et délivrant le médicament via un cathéter placé dans la veine cave,



**Figure 6. Schéma de principe d'une chambre implantable.**

- ou encore grâce à un cathéter central inséré en périphérique, ou PICC-line (Peripherically Inserted Central Catheter) : ce dispositif médical implantable est introduit dans une veine périphérique du bras, afin d'obtenir un accès veineux central (Figure 7).



**Figure 7. Schéma de principe d'un PICC-Line.**

Une revue publiée en 2012 [61] conclut à l'absence de différence significative en terme de résultats cliniques, d'effets indésirables, de complications entre des cures faites à domicile ou en établissement hospitalier. Il n'a pas non plus été montré de différence au niveau de la fonction respiratoire, mais une plus grande fatigue était notée chez les patients recevant leurs cures à domicile que les auteurs attribuent à une plus grande activité. Les principaux avantages étaient que les perturbations d'ordre social, familial, ou encore de sommeil ou d'alimentation étaient nettement réduites à domicile ; de plus, la prise en charge s'est avérée de moindre coût en dehors du milieu hospitalier.

### 3.3. Prise en charge nutritionnelle

#### 3.3.1. Traitement de l'insuffisance pancréatique

Elle impose le recours aux extraits pancréatiques gastro-résistants. Ils doivent être pris au début du repas ou de la collation. Deux spécialités possèdent l'indication de l'insuffisance pancréatique exocrine de la mucoviscidose, présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Traitements de l'insuffisance pancréatique exocrine

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialités	Présentation	Posologie (adulte)
Pancréatine (enzymes lipolytiques, amylolytiques et protéolytiques)	Créon®	Gélules gastro-résistantes avec microgranules gastro-résistantes, à 12 000, 25 000 et 40 000 unités lipase (UL)	De 75 000 à 250 000 UL par jour, en 3 à 4 prises ; la posologie doit être recherchée et modulée au cours du temps et des repas.
Pancréas de porc en poudre	Eurobiol®	Granules à 12 500 UL par dose et gélules gastro-résistantes à 25 000 UL	De 150 000 à 250 000 UL par jour en 2 à 3 prises, à moduler

L'atteinte hépatique de la mucoviscidose peut être traitée par de l'acide ursodésoxycholique, un acide biliaire naturel présent en très faible quantité chez l'homme. Contrairement aux acides biliaires endogènes, il est très hydrophile et dépourvu de

propriétés détergentes. Son intérêt est d'exercer un effet sur la circulation entéro-hépatique des acides biliaires endogènes (augmentation de leur sécrétion biliaire, inhibition de leur réabsorption active par l'intestin, diminution de leur concentration sanguine). Cela permet à l'acide ursodésoxycholique la dissolution des lithiases biliaires cholestéroliques, en faisant un traitement de choix des hépatopathies cholestatiques chroniques, fréquentes dans la mucoviscidose.

### 3.3.2. Compléments nutritionnels

La maldigestion, la malabsorption (notamment des graisses et des vitamines liposolubles A, D, E, K) et les dépenses énergétiques élevées associées à la mucoviscidose imposent des apports quotidiens plus importants que la population générale. La dénutrition doit être prévenue et traitée précocement grâce notamment à des suppléments vitaminiques visant à réduire au maximum les carences, détaillés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Posologie des compléments nutritionnels dans la mucoviscidose

DCI	Spécialités	Posologie (adulte), d'après Sinaasappelet <i>al.</i> <sup>[62]</sup> et Borowitzet <i>al.</i> <sup>[63]</sup>
Rétinol (vitamine A)	A 313 <sup>®</sup>	4 000 à 10 000 UI/jour
Cholécalciférol (Vitamine D)	Cacit VitD3 <sup>®</sup> , Orocal D3 <sup>®</sup> , Ostram D3 <sup>®</sup> ...	400 à 800 UI/jour
Tocophérol (Vitamine E)	Toco 500 <sup>®</sup>	100 à 400 UI/jour
Phytoménadione (Vitamine K)	Vitamine K1 <sup>®</sup>	1 mg/jour à 10 mg/semaine

Une revue de la Cochrane database en 2012 [64], sur l'intérêt de la supplémentation en vitamine A dans la mucoviscidose, ne conclut cependant pas sur le bénéfice apporté par la prise régulière de vitamine A chez les malades de mucoviscidose. En ce qui concerne la vitamine D, même si une carence est associée à un plus grand nombre de fractures chez les malades, et que la supplémentation est associée à un meilleur VEMS [65], une revue 2012



de la Cochrane database ne conclut pas non plus à un bénéfice de l'administration régulière de vitamine D chez les malades de mucoviscidose [66].

Les besoins en sodium et en eau, souvent majorés par une sudation importante, doivent être satisfaits, notamment pendant la période estivale. Les enfants et les adultes malades doivent bénéficier de supplémentation calcique si leur régime est supposé déficient [62]. Des suppléments en fer, zinc, sélénium, magnésium sont nécessaires si les carences sont démontrées.

Le traitement de l'adulte malnutri peut être encore plus conséquent, selon les deux consensus [62,63] : il doit débiter par des aliments hautement caloriques au régime du patient et par ajout de suppléments énergétiques si besoin, mais ces derniers ne doivent pas substituer le régime normal. Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il est possible de recourir à la nutrition par Sonde Naso-Gastrique (SNG) ou par gastrostomie. Ces méthodes de nutrition entérale permettent l'administration de l'alimentation la nuit sans avoir d'influence sur l'appétit journalier des patients. L'alimentation parentérale n'est pas recommandée sauf si le tractus gastro-intestinal est non fonctionnel, ou chez les patients sévèrement malnutris en attente de transplantation.

### **3.4. L'éducation thérapeutique**

Elle est régulièrement dispensée aux parents puis aux patients, et vise à leur autonomisation. Elle doit leur permettre de mieux connaître leur maladie, mais aussi les règles d'hygiène et de prévention au domicile qui ont pour objectif de limiter les infections bactériennes ou virales, et de maintenir une bonne qualité de l'environnement respiratoire. Les malades doivent également être au fait des signes d'alerte respiratoire (toux, majoration de la dyspnée, asthénie, changements dans la couleur et/ou le volume des expectorations...).

Une partie de l'éducation vise également à l'apprentissage par le patient des méthodes de drainage bronchique, à la manipulation de l'aérosolthérapie et des traitements inhalés, à la prise de médicaments *per os*, et à la gestion de l'antibiothérapie intraveineuse.

Enfin, l'éducation diététique leur permet d'adapter les apports aux besoins (bonne répartition de la prise glucidique, apport calcique suffisant, adaptation des doses d'extraits pancréatiques en fonction de la quantité de graisses du repas).

### **3.5. Accord ville-hôpital**

En France, la prise en charge globale des patients atteints de mucoviscidose bénéficie d'une organisation de soins structurée depuis 2001, date de la création des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM), dans lesquels le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient sont réalisés par une équipe pluridisciplinaire spécialisée. Autour de ces 49 structures dédiées, présentes dans certains centres hospitaliers, ont été mis en place des réseaux de soins ville-hôpital, comme le réseau EMERAA (Ensemble pour la prise en charge de la Mucoviscidose en Rhône-Alpes Auvergne) dans notre région. Ces réseaux organisent la prise en charge à domicile des patients par des médecins et des personnels paramédicaux de proximité (Infirmiers Diplômés d'État [IDE], kinésithérapeutes, etc.). EMERAA est un réseau ville-hôpital régional financé par l'union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM), avec accord de l'agence régionale de santé (ARS), à hauteur d'un financement de 0,8 équivalent temps plein (ETP)-préparateur et 0,5 ETP-pharmacien attaché. Les préparations sont facturées à la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de l'Isère après accord (chaque année) de la grille tarifaire.

Les actions prioritaires du réseau EMERAA sont l'harmonisation de la prise en charge de l'ensemble des patients suivis dans la région, à partir de référentiels communs

(recommandations de pratiques cliniques et protocoles de soins établis à partir de données validées au niveau national ou international). Grâce à la collaboration étroite entre les pharmacies hospitalières, les associations de soins à domicile et les infirmiers(ères) libéraux(ales), les conditions de sécurité de la préparation des cures antibiotiques sont optimales et la qualité de vie des patients et de leur famille améliorée. Les diffuseurs portables préparés par le laboratoire de pharmacotechnie sont ensuite livrés au domicile du patient, stockés au réfrigérateur et remis à température ambiante selon les recommandations du fabricant.

Le réseau EMERAA a donc pour objectif d'assurer à tous les patients atteints de mucoviscidose la même qualité des soins et d'améliorer la qualité de vie des patients, mais cela nécessite que les patients et soignants libéraux soient adhérents au réseau.

Tous ces traitements médicamenteux, aussi nombreux soient-ils, ne permettent en aucun cas de guérir la mucoviscidose, même s'ils améliorent nettement la qualité de vie et la survie des malades. Lorsque la dégradation de la fonction pulmonaire devient irrémédiable, la transplantation doit être envisagée. Sous réserve de disponibilité, de compatibilité et de non contre-indication, cette alternative permet aux malades d'augmenter leurs chances de survie même si elle les expose à des complications nouvelles et différentes.

## **4. La transplantation pulmonaire**

En France, l'espérance de vie à la naissance pour les enfants atteints de mucoviscidose et nés entre 2003 et 2005 étant de 47 ans, les patients candidats à la greffe pulmonaire sont majoritairement des adultes. Aux débuts de la Transplantation Pulmonaire (TP) à la fin des années 1980, le patient atteint de mucoviscidose était considéré comme un mauvais candidat en raison de ses colonisations bronchiques et du risque infectieux sous immunosuppresseurs. Il a cependant été montré que les patients porteurs de mucoviscidose ne développent pas plus de complications infectieuses après greffe pulmonaire que les patients non malades [67]. De plus, et d'après le rapport de l'agence de la biomédecine de 2006, la mucoviscidose comme indication de greffe est la pathologie avec le meilleur taux de survie à 5 ans, puisqu'il est de 55,7 % contre 46 % pour l'emphysème-bronchopneumopathie chronique obstructive ou 36,1 % pour la fibrose pulmonaire. La mucoviscidose est d'ailleurs la première indication de greffe pulmonaire en France, avec 96 greffes en 2011 (31 % des greffes de poumon), devant l'emphysème-BPCO (94 greffes soit 30 %) et la fibrose pulmonaire (22 % pour 68 transplantations) [68].

Le processus de sélection d'un patient en tant que candidat à la TP comporte plusieurs étapes et devra prendre en compte d'éventuelles contre-indications (CI) relatives, transitoires ou absolues. L'indication de TP doit être établie selon des critères consensuels pour définir le « bon moment » de l'inscription sur liste d'attente.

### **4.1. Contre-indications à la greffe pulmonaire**

La TP est un traitement lourd, avec un risque significatif de morbidité et de décès péri-opératoires. Il est donc essentiel de considérer toutes les CI et les comorbidités associées à l'insuffisance respiratoire, qui pourraient aggraver le pronostic post-greffe. Les

recommandations internationales de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), éditées en 2006 [69], ont établi une liste des CI à la TP, toutes pathologies confondues, rassemblées dans le Tableau 6. Certaines de ces CI s'appliquent plus particulièrement à la mucoviscidose.

**Tableau 6. CI relatives et absolues à la transplantation pulmonaire indépendamment de la pathologie selon l'ISHLT [69]**

<b>Contre-indications absolues</b>
*Défaillances d'organes autres que le poumon, dont coronaropathie instable ou avec insuffisance cardiaque gauche
*Infection VIH ou hépatite chronique B ou C active non traitable
*Néoplasie active ou récente, sauf les tumeurs cutanées basocellulaires ou spinocellulaires
*Infection systémique non contrôlée
*Tabagisme actif ou autre intoxication volontaire dans les 6 derniers mois
<b>Contre-indications relatives</b>
*Age > 65 ans
*Ostéoporose symptomatique
*Atteinte musculo-squelettique sévère du thorax
*Dénutrition ou obésité
*Problèmes psycho-sociaux, dont la non-compliance thérapeutique
*Ventilation mécanique invasive
*Colonisation à germes résistants ( <i>Burkholderiacepacia</i> ), ainsi qu'à champignons et mycobactéries
*Perte d'autonomie sévère
*Comorbidités non stabilisées (hypertension, diabète, reflux gastro-œsophagien)
*Antécédent de chirurgie thoracique

#### **4.1.1. Risque infectieux**

Un état septique constitue une CI absolue. L'augmentation des globules blancs et une fièvre avant la chirurgie tend à augmenter le risque de décès dû à un sepsis post-opératoire.

La colonisation avant transplantation par *P. aeruginosa* multi-résistants n'est pas une CI à la TP, car cela ne modifie pas significativement la survie à court terme. De même, la colonisation par d'autres microorganismes résistants comme le SAMR ou *S. maltophilia*, ou bien par *A. fumigatus* n'est pas considéré comme étant des CI.

Des traitements spécifiques sont par contre recommandés. De plus, la sensibilité des germes portés par les patients en attente de greffe doit régulièrement être testée, de façon à ce que le bon traitement soit administré lorsque la transplantation sera programmée.

La situation est par contre moins consensuelle pour l'ISHLT en cas d'infection à *B. cepacia* : leurs recommandations mettent l'accent sur les pratiques disparates de plusieurs centres de transplantation, même si elles ne contre-indiquent pas la transplantation pulmonaire en cas d'infection à *B. cepacia*. Une revue plus récente publiée en 2011 par une équipe française [70] est plus catégorique : l'accès à la greffe de poumon ne doit pas être refusé aux patients mucoviscidosiques et infectés par *B. cepacia*, car les bénéfices de la greffe ne diffèrent pas, ni en terme de survie, ni en terme de mortalité, chez ces patients en comparaison des patients non infectés. La situation est par contre différente pour les patients infectés par *Burkholderia cenocepacia* : dans ce cas, la survie à court et long terme est significativement plus basse, à la fois en comparaison des patients non infectés, mais des patients infectés par *B. cepacia*.

#### **4.1.2. Ventilation**

Il n'y a à l'heure actuelle pas de consensus sur la question de transplanter ou non un patient atteint de mucoviscidose et nécessitant une ventilation mécanique ; cependant, le passage à l'intubation chez ces patients est souvent associée à la détérioration de la fonction d'autres organes et expose les patients à un risque septique accru. La TP chez les patients malades de mucoviscidose et ayant besoin d'une assistance ventilatoire invasive ne doit donc être considérée qu'à 4 conditions [69] : que l'indication ait été posée avant le besoin de recourir à une assistance ventilatoire, que les patients aient été informés que l'aggravation de leur état clinique après intubation puisse contre-indiquer la TP, qu'ils

n'aient pas d'autre dysfonction organique, et qu'ils soient d'accord avec le recours à l'intubation.

### **4.1.3. Atteintes métaboliques et digestives**

Elles sont de grande fréquence dans la mucoviscidose et ne constituent pas des CI à la greffe si elles sont dépistées et traitées. Elles peuvent être aggravées par la corticothérapie au long cours, donnée notamment pour le traitement de l'ABPA, c'est pourquoi il est préconisé que la dose ne dépasse pas 1 à 2 mg/kg pendant plus de 14 jours [44].

Le diabète est fréquent à l'âge adulte chez les patients en insuffisance pancréatique ; il n'est cependant pas retrouvé en facteur de risque de décès en post-greffe mais plutôt comme facteur de risque de décès sur liste en cas d'attente prolongée [24]. En cas de micro-angiopathie avec atteinte rénale, la fonction rénale peut s'aggraver en post-greffe en raison des traitements surajoutés (immunosuppresseurs, antiviraux).

Enfin, le RGO, facteur de risque reconnu de dysfonction du greffon [71], est fréquent dans la mucoviscidose [26] et doit être convenablement traité en pré-greffe. Les interventions chirurgicales anti-reflux sont proposées en post-greffe [72], l'insuffisance respiratoire évoluée en pré-greffe contre-indiquant la chirurgie.

## **4.2. Indications et techniques de la greffe pulmonaire**

### **4.2.1. Indications**

En théorie, le meilleur moment de l'inscription sur liste est celui où le bénéfice attendu est réel. Il se mesure avant tout en termes de gain de survie lié à la transplantation pulmonaire : la survie sans transplantation doit être inférieure à celle attendue après la greffe. En l'état actuel des connaissances, l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire d'un patient mucoviscidosique doit prendre en compte les facteurs de gravité

respiratoire ainsi que la gravité de ses comorbidités, mais aussi le délai d'attente sur liste du centre greffeur.

Les critères de choix d'un donneur pour un receveur potentiel sont de deux types [73] :

- des critères communs à toutes les transplantations d'organes, comme la compatibilité immunologique, notamment du groupage érythrocytaire A, B, O (l'appariement Human Leucocytes Antigen [HLA] n'étant pas effectué de manière systématique), et l'appariement virologique selon le statut sérologique cytomégalovirus (en cas de mismatch, un traitement prophylactique postopératoire immédiat et une surveillance des virémies doivent être engagés) ;
- des critères morphologiques sont également à prendre en compte, comme la concordance volumétrique du greffon à la cavité thoracique réceptrice, ou encore la taille, le sexe, le poids, la hauteur sternale ou le périmètre thoracique.

Les sociétés savantes internationales ont émis des recommandations pour la sélection des candidats à la greffe pulmonaire dès 1998 [74], puis les ont précisées en 2006 [69] en prenant en compte les spécificités de la mucoviscidose. Ainsi, un consensus se dégage pour considérer qu'un VEMS inférieur à 30 %, un déclin rapide de ce dernier, une impression clinique du soignant devant une dyspnée d'effort invalidante, sont de bons paramètres pour adresser le patient en centre spécialisé dans la greffe pulmonaire (Tableau 7).

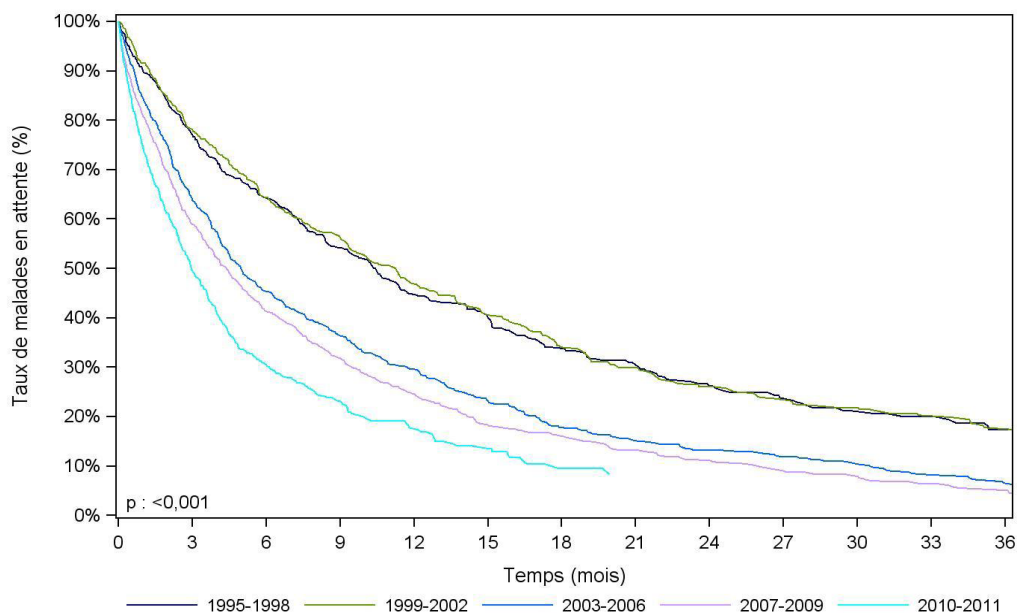


**Tableau 7. Recommandations internationales selon l'ISHLT pour la greffe pulmonaire dans la mucoviscidose [69]**

Critères de démarche prégreffe
VEMS < 30 %
Déclin rapide du VEMS en particulier chez les jeunes femmes
Exacerbation nécessitant un séjour en réanimation
Augmentation de la fréquence des exacerbations nécessitant des cures d'antibiotiques
Pneumothorax récidivants
Hémoptysies récurrentes non contrôlées par l'embolisation
Recommandations de transplantation
Insuffisance respiratoire oxygéo-dépendante
Hypercapnie
Hypertension artérielle pulmonaire

#### 4.2.2. Quelques chiffres

D'après les données 2011 de l'agence de la biomédecine [68], le délai sur liste d'attente de greffe pulmonaire (toutes indications confondues) a considérablement diminué depuis 1995 : la médiane d'attente était de 3 mois entre 2010 et 2011, alors qu'elle atteignait 10,5 mois entre 1995 et 1998. Par exemple sur 2010 et 2011, moins de 10 % des patients attendaient toujours un donneur après 18 mois d'attente (Figure 8) :



**Figure 8. Durée d'attente avant greffe pulmonaire, toutes indications confondues, entre 1995 et 2011 (Agence de la biomédecine [68])**

Afin de raccourcir le délai d'attente entre l'inscription sur liste et la greffe, la greffe pulmonaire a bénéficié en juillet 2007 de la mise en place de priorités nationales dite super-urgence (SU). Les critères d'inscription en SU sont assez rigoureux : les malades pour lesquels la SU a été acceptée ont à l'inscription une ventilation invasive assistée, une oxygénation par membrane extracorporelle (ou ExtraCorporeal Membrane Oxygenation, ECMO), ou une créatinine > 120 micromoles par litre ( $\mu\text{mol/L}$ ). En 2011, 60 malades ont bénéficié de la SU pour greffe pulmonaire [68].

Selon le RFM [1], 136 patients étaient inscrits sur liste d'attente en 2010 dont 75 patients inscrits en 2010. Ces patients étaient âgés de 10 à 57 ans, pour un âge moyen de 27,2 ans ; 1 patient est décédé sur liste d'attente.

Le nombre de patients porteurs d'un greffon était de 440 en 2010, dont 78 ont été nouvellement greffés. L'âge moyen des porteurs de greffon était de 30,7 ans, pour un âge moyen lors de la greffe à 27,3 ans. Entre 1992 et 2010, 27 patients greffés sont décédés, dont 8 en 2010.

Le nombre de patients greffés a considérablement augmenté sur cette période, pour passer de 16 greffes pulmonaires en 1992 à 75 en 2010, comme le montre la Figure 9.

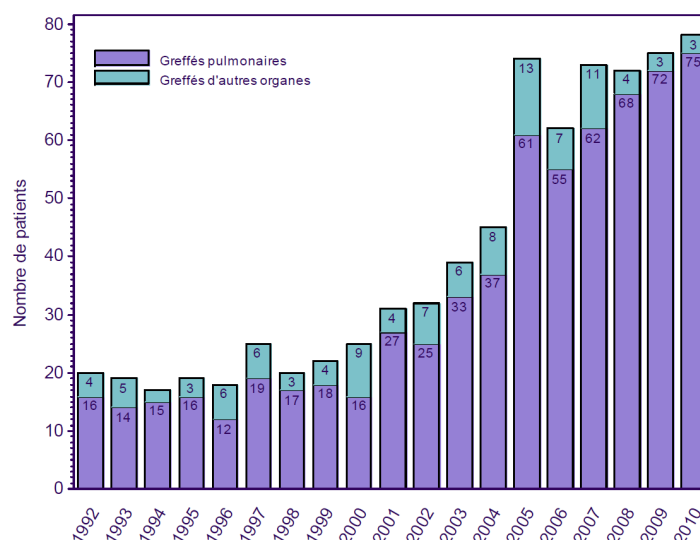


Figure 9. Nombre de patients transplantés dans l'année, évolution depuis 1992 (d'après le RFM [1])

Le bénéfice de la greffe de poumon est conséquent, car il permet nettement d'augmenter la survie et la qualité de vie des malades [3,4]. Selon l'agence de la biomédecine [68], la survie après greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire des malades atteints de mucoviscidose est significativement meilleure que celle des autres indications puisqu'elle atteint 78,1 % à 1 an et même 55,7 % à 5 ans (contre respectivement 60,9 % et 36,1 % pour la fibrose pulmonaire). Les résultats sont même plus élevés pour une étude zurichoise comparant l'évolution de la survie des greffés entre 1992 et 2000, et entre 2000 et 2009 : les patients greffés depuis 2000 ont une survie à 5 ans de 78 %, bien meilleure que ceux greffés avant 2000 où la survie à 5 ans atteint toutefois 60 % [75].

#### **4.2.3. Techniques de la greffe pulmonaire**

Le type de greffe recommandée dans le cas d'une mucoviscidose est la greffe bi-pulmonaire séquentielle : elle consiste en la pratique au cours d'une même intervention de deux transplantations mono-pulmonaires successives.

La transplantation bi-pulmonaire ou double mono-pulmonaire présente un avantage indéniable par rapport à la mono-pulmonaire, car outre le dilemme du choix du côté à transplanter, elle permet le traitement curateur de la pathologie pulmonaire sous-jacente et soustrait le receveur aux risques potentiels à long terme du poumon natif, que sont la cancérisation ou les infections. Le nombre de greffes mono-pulmonaires est d'ailleurs stable depuis 1993, tandis que le nombre de greffes bi-pulmonaires ne cesse d'augmenter [76].

Les principales étapes de la greffe pulmonaire sont les suivantes[73] :

- préparation anesthésique et installation du receveur, le patient est installé soit en décubitus dorsal les bras en croix, soit les bras à angle droit sur un accoudoir au-dessus de la tête ;

- l'ouverture du sternum n'est pas systématique, et la plupart des équipes optent pour deux thoracotomies bilatérales antérieures séparées. Dans de rares cas de difficultés attendues au cours de l'intervention, une thoracotomie latérale ou postérolatérale standard peut être choisie pour assurer un meilleur abord chirurgical. Le poumon est alors préparé à être retiré dès l'arrivée du greffon ;
- l'explantation du poumon natif ne se conçoit qu'après l'arrivée du greffon en salle d'opération, cela peut être assez rapide compte tenu de la préparation préalable ;
- vient ensuite l'implantation en elle-même : le greffon est placé dans la cavité thoracique laissée libre, et les anastomoses bronchique, artérielle et veineuse sont réalisées ;
- le poumon réimplanté est ensuite perfusé puis ventilé, en n'omettant pas la purge gazeuse du réseau vasculaire pulmonaire afin d'éviter l'embolie gazeuse. La remise en perfusion doit être très lente, et la reprise de la ventilation doit être faite avec un mélange pauvre en oxygène pour diminuer la formation de radicaux libres.

Les mêmes gestes sont à nouveau effectués pour l'implantation du greffon controlatéral.

### **4.3. Complications de la greffe pulmonaire**

#### **4.3.1. Défaillance primaire du greffon (DPG)**

L'ischémie-reperfusion du poumon explanté est la première cause d'œdème pulmonaire post-opératoire. La DPG survient chez 13 à 25 % des patients transplantés pulmonaires. L'apparition de cet œdème n'est pas toujours prévisible et peut survenir jusqu'à 72 heures après l'opération. Les conséquences ne sont jamais anodines, influencées par l'âge du patient, le degré de défaillance, le temps d'ischémie et l'association à une défaillance hémodynamique sévère. La défaillance respiratoire post-opératoire peut nécessiter le recours à une ECMO.

### 4.3.2. Complications infectieuses

Les patients atteints de mucoviscidose sont souvent colonisés par des germes multi- ou pan-résistants : l'impact sur la mortalité en post-transplantation reste discuté. Le diagnostic de l'infection est ensuite d'autant plus difficile à établir chez les patients transplantés que chez les autres patients avec un système immunitaire fonctionnel puisqu'il existe chez ces patients des causes de fièvre d'origine non infectieuse (rejet de greffe par exemple). Un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement prophylactique s'avèrent indispensables pour anticiper ce risque infectieux.

Dans cette étude [67], l'incidence des infections après greffe était la même chez les patients mucoviscidosiques que chez les patients non malades. Dans cette autre étude australienne [77], les patients colonisés par des germes multi-résistants n'étaient pas plus à risque de décès après transplantation que les patients colonisés par des germes sensibles.

Bonvillain *et al.* [78] ont démontré que les patients malades avaient plus d'infections respiratoires à *P. aeruginosa* que les patients non malades ; il n'y avait cependant pas de différence entre les deux groupes sur les infections des autres systèmes (sanguin, urinaire, oral, oculaire...). Pour Hadjiliadis *et al.* [79], il a été montré une survie diminuée chez les patients colonisés par des germes multi-résistants après la greffe par rapport aux patients porteurs de germes sensibles (58,3 versus 85,6 % de survie à 5 ans).

La colonisation fongique, et en particulier aspergillaire, est fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose, et représente un risque de recolonisation en post-transplantation. Dans cette étude [5], l'incidence des colonisations aspergillaire et des aspergilloses invasives était plus élevée après transplantation chez les patients mucoviscidosiques que chez les autres patients ; de plus, l'aspergillose invasive était associée à une mortalité précoce et élevée chez les patients transplantés, et la colonisation aspergillaire à une mortalité significativement plus élevée à 5 ans.

### **4.3.3. Rejets aigu et chronique**

Le rejet aigu du greffon est une complication fréquente après une TP survenant dans les trois premiers mois post-greffe, mais des épisodes plus tardifs sont possibles. Ce sont des réactions immunitaires de l'hôte contre le greffon qui sont à l'origine de lésions sur ledit greffon. Dans les premières semaines post-opératoires, le rejet aigu peut être suspecté sur des éléments cliniques (malaise, fièvre, toux, dyspnée) et s'accompagner d'images radiologiques alvéolo-interstitielles ou d'épanchements pleuraux et d'altération des explorations fonctionnelles respiratoires. Il peut aussi être totalement asymptomatique et sera suspecté sur une diminution du VEMS, que les patients doivent surveiller régulièrement en période post-greffe. Le diagnostic de certitude du rejet aigu est une analyse histologique de biopsies pulmonaires ; le diagnostic peut aussi être posé rétrospectivement après amélioration des images radiologiques et correction des EFR après administration d'un bolus de corticoïdes.

Le rejet chronique ou bronchiolite oblitérante (BO) est lui plus tardif, puisque son délai d'apparition peut varier de quelques mois à quelques années. Il représente la première complication tardive de la TP. Il est caractérisé par le développement et la progression d'un syndrome obstructif avec, histologiquement, une inflammation des petites voies aériennes aboutissant à l'obstruction des bronchioles. Le rejet chronique est peu parlant cliniquement, il est suspecté sur l'évolution des EFR et les images scannographiques de piégeage gazeux et de perfusion en mosaïque. Plus de 30 % des patients ayant subi une greffe pulmonaire ont eu au moins un épisode de rejet, avec un nombre significativement plus élevé pour les patients âgés de 18 à 34 ans [76].

## **4.4. Traitement médicamenteux après la greffe**

### **4.4.1. Reprise du traitement courant**

Après la transplantation, et même si la fonction respiratoire a retrouvé des valeurs proches de celles qu'aurait un patient non malade, la majorité des traitements pré-greffe sont poursuivis. Il en va ainsi des compléments nutritionnels tels que les vitamines liposolubles A, D, E et K, qu'un poumon sain ne permet pas d'être mieux absorbées ; de même, les extraits pancréatiques gastro-résistants font toujours partie du traitement courant. Les traitements à visée respiratoire ne sont pas nécessairement repris ni indispensables, il en va de l'appréciation du médecin et du ressenti des malades.

En cas de *mismatch* cytomégalo virus (CMV) entre le receveur et le donneur, c'est-à-dire au cas où la sérologie à CMV du donneur est positive et que celle du receveur est négative et *vice versa*, il est à craindre une réactivation du virus chez le receveur. Afin de prévenir cette réactivation, il peut être administré un antiviral, le valganciclovir, à la posologie de 2 comprimés de 450 mg en une prise quotidienne. Au cas où la sérologie du donneur soit positive à l'Epstein Barr Virus (EBV), le receveur risque de développer des lymphomes EBV-induits. L'administration de valaciclovir, d'aciclovir ou de ganciclovir permet de réduire l'incidence de ces lymphomes [80].

### **4.4.2. Le traitement immunosuppresseur et les différentes classes**

#### **d'immunosuppresseurs**

Le traitement immunosuppresseur comprend deux phases :

- une phase d'induction de l'immunosuppression par des anticorps monoclonaux (antagonistes aux récepteurs de l'interleukine 2 [ILR-2] : basiliximab, et anticorps anti-CD52 : alemtuzumab) ou polyclonaux (immunoglobulines anti-

lymphocytes/anti-thymocytes), une corticothérapie à forte dose, des inhibiteurs de la calcineurine et des antiproliférants.

L'objectif de cette phase d'induction est d'activer les lymphocytes du receveur. De 2000 à 2010, la thérapie d'induction a été utilisée dans 40 à 60 % des greffes pulmonaires [76]. Le recours à des anticorps polyclonaux est en déclin au profit des anticorps monoclonaux en raison d'une meilleure tolérance. Le registre de l'ISHLT rapporte l'intérêt d'une telle induction aussi bien sur le nombre d'épisodes de rejet durant la première année que sur la survie à long terme. Cependant, l'induction n'a pas d'effet sur le syndrome de bronchiolite oblitérante.

- une phase de maintenance du traitement comprenant une association d'un inhibiteur de calcineurine, d'un anti-proliférant et de corticoïdes. Le tacrolimus et l'acide mycophénolique restent respectivement l'inhibiteur de calcineurine et l'antagoniste de synthèse des purines de choix en transplantation pulmonaire. En effet, d'après le registre de l'ISHLT, l'association tacrolimus + acide mycophénolique représente près de 50 % des traitements immunosuppresseurs à 1 an et encore 37 % à 5 ans ; la deuxième bithérapie la plus courante associe le tacrolimus à l'azathioprine, avec 20 % des patients traités par cette association à 1 et 5 ans après la greffe.

#### ***4.4.2.1. Les inhibiteurs de la calcineurine***

Le tacrolimus (TRL) et la ciclosporine (CsA) sont deux puissants agents immunosuppresseurs de la classe des Inhibiteurs de la Calcineurine (IC). Ces deux molécules, quoique de structures différentes, ont le même mécanisme d'action, mais se fixent sur des récepteurs intracellulaires distincts du lymphocyte T. Le tacrolimus se lie à une protéine FKBP (FK-506 bindingprotein), et la ciclosporine à une cyclophiline (Cyps). Les complexes FKBP/FK-506 et Cyp/CsA se lient à la calcineurine, protéine stimulant de



nombreux facteurs de transcription dont le NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells), lui-même intervenant dans la synthèse de l'interleukine-2 (IL-2), lymphokine responsable de la croissance et de la différenciation des cellules T [81].

Ces IC présentent des difficultés de manipulation en terme de pharmacocinétique (variabilité en terme d'absorption), de toxicité (néphro- et neurotoxicité) résultant en une marge thérapeutique étroite et un niveau élevé d'interactions médicamenteuses lié à la métabolisation de ces molécules par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

Une méta-analyse visant à comparer le tacrolimus vs. la ciclosporine en transplantation pulmonaire chez l'adulte montre une supériorité du tacrolimus sur la ciclosporine dans l'efficacité du traitement : il permet en effet une réduction du nombre d'épisodes de rejets aigus avec une survie comparable [82].

#### **4.4.2.2. Les anti-métabolites**

L'utilisation préférentielle du mycophénolatemofétil sur l'azathioprine en transplantation pulmonaire n'a cessé de croître ces dernières années.

Le mycophénolatemofétil est la prodrogue de l'acide mycophénolique ; ce dernier est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine-5'-monophosphate deshydrogénase (IMPDH) résultant en l'inhibition de la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine et in fine empêche la prolifération des lymphocytes B et T (LB et LT).

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazolé de la 6-mercaptopurine ; rapidement libérée in vivo, elle agit ainsi comme anti-métabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques, et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

Le mycophénolate mofétil en association à la ciclosporine ou au tacrolimus semble être supérieur à l'azathioprine dans la prévention des épisodes de rejet aigu et bénéficie d'une meilleure tolérance [83].

#### **4.4.2.3. Les inhibiteurs du signal de prolifération**

Les rapamycines, représentées par l'évérolimus et le sirolimus, forment un complexe avec la protéine cytoplasmique FKBP-12 qui inhibe la mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire.

L'évérolimus est indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque, en association avec la ciclosporine et des corticoïdes, tandis que le sirolimus est surtout indiqué dans l'allogreffe de rein, en association avec la ciclosporine et des corticoïdes pendant 2 à 3 mois, puis avec les corticoïdes seuls.

L'introduction de ces nouvelles molécules a permis de créer une nouvelle opportunité pour limiter l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine sans perte d'efficacité. La toxicité rénale liée à ces derniers est responsable de défaillance rénale chronique en transplantation cardiaque et pulmonaire. Récemment, une étude a montré l'intérêt de l'évérolimus combiné à une dose réduite d'inhibiteur de calcineurine en transplantation thoracique chez des patients présentant une dysfonction rénale. La récupération de la fonction rénale à un an est d'autant plus importante que l'évérolimus est introduit précocement après la transplantation. Cependant, les effets indésirables (œdème, leucopénie, diarrhée, infections) étaient plus nombreux dans le groupe évérolimus [84].

#### **4.4.2.4. Les corticoïdes**

Ils font partie intégrante du traitement immunosuppresseur en transplantation pulmonaire. L'utilisation des stéroïdes en post-transplantation immédiate a été controversée. La plupart des études recommandent une dose modérée de corticoïdes, qui doivent ensuite être progressivement réduits afin de limiter les effets indésirables liés à une corticothérapie à long terme (prise de poids, diabète cortico-induit, syndrome cushingoïde, perturbation de la croissance, ostéoporose, complications infectieuses...).

#### **4.4.3. Immunosuppresseurs et altération de la fonction rénale**

Les immunosuppresseurs sont largement connus pour avoir un effet souvent néfaste sur la fonction rénale des patients transplantés, en étant la cause d'insuffisance rénale chronique. Dans une large étude multicentrique américaine [85], le risque à 5 ans de développer une insuffisance rénale chronique pour les patients sous IC variait de 7 à 21 %, avec un risque à plus de 15 % pour les transplantés pulmonaires. Cette même étude montre que les patients sous IC (ciclosporine et tacrolimus) sont également plus à risque de développer une Insuffisance Rénale (IR) que les patients prenant une autre classe d'immunosuppresseurs.

Le mécanisme néphrotoxique des IC est multiple, et est surtout lié à l'effet thérapeutique des molécules, c'est-à-dire l'inhibition de la calcineurine. Il est en outre différent selon que l'atteinte est aiguë ou chronique [86]. Tandis qu'en cas d'atteinte aiguë, les IC sont à l'origine d'altérations des artérioles ou encore de microangiopathies thrombotiques, dans l'atteinte chronique, des phénomènes de fibrose interstitielle et de glomérulosclérose, d'atrophie tubulaire, ainsi que des calcifications tubulaires apparaissent. Bien que ces mécanismes soient identiques pour la ciclosporine et le tacrolimus, ce dernier semble cependant moins toxique que son homologue plus ancien.

Une différence est cependant à noter au niveau des effets indésirables non rénaux de ces deux IC : alors que le tacrolimus est plus associé à du diabète, des céphalées, des nausées et des diarrhées, la ciclosporine entraîne plus d'hirsutisme, d'hyperplasie gingivale ou encore d'augmentation des triglycérides [86].

La réduction des doses d'IC, et associés au mycophénolate mofétil ou au sirolimus entraîne une modeste augmentation de la clairance et diminution de la créatinine sérique ; la néphrotoxicité reste cependant présente tant que les inhibiteurs de calcineurine sont maintenus. Le mycophénolate mofétil semble en outre meilleur que le sirolimus pour la fonction rénale, à la fois grâce à sa capacité à protéger le rein, mais aussi à cause de la toxicité cumulée du sirolimus et des inhibiteurs de calcineurine. La meilleure des solutions semble être le retrait des inhibiteurs de calcineurine, en les administrant cependant dans la proche période post-greffe, puis de les remplacer par des molécules moins néphrotoxiques avant de significatives atteintes rénales [87,88].

Les effets indésirables des anti-métabolites, en inhibant la synthèse des nucléotides, entraîne plus d'effets indésirables au niveau des cellules à développement rapide qu'au niveau tissulaire. On relève ainsi plus de leucopénies avec l'azathioprine, et plus de diarrhées ou d'œsophagites avec le mycophénolate mofétil [83].

## **5. Problématiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la mucoviscidose**

La mucoviscidose atteignant des organes intervenant dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments (tractus digestif, foie, rein...), il en résulte diverses modifications pharmacocinétiques. Une revue de 1991 [89] met en avant l'impact de ces organes sur le devenir particulier des médicaments dans l'organisme des patients atteints de mucoviscidose, résultant notamment en une clairance augmentée : les transformations hépatiques et l'excrétion biliaire seraient augmentées, les molécules acides seraient plus vite éliminées par le rein, et le rôle du poumon dans l'augmentation de la clairance des médicaments doit être également considéré.

### **5.1. Modification de la résorption digestive**

Elle est le plus souvent retardée. Ceci est notamment démontré pour la cloxacilline, la dicloxacilline et la lévofloxacine [90,91], dont la concentration maximale est obtenue après un temps significativement plus long chez les malades comparés aux sujets sains. D'autres anomalies observées dans la mucoviscidose, telles que l'insuffisance pancréatique externe, l'augmentation du turnover biliaire et le ralentissement du transit intestinal peuvent également faire varier la quantité de médicament disponible du fait de modifications de ses caractéristiques physicochimiques. Néanmoins, la biodisponibilité des antibiotiques ne semble pas significativement différente entre les malades atteints de mucoviscidose et les sujets sains, ceci étant illustré par ces mêmes études sur la cloxacilline et la lévofloxacine.

A l'inverse, l'absorption de l'azithromycine, antibiotique largement prescrit dans la mucoviscidose, n'est pas impactée par la maladie, comme le souligne l'étude de Beringer [92] : le temps pour atteindre la concentration maximale sérique, ainsi que la

biodisponibilité absolue, étaient identiques chez les patients atteints ou non de mucoviscidose.

## **5.2. Modification de la distribution**

L'augmentation du volume de distribution est surtout observé pour les médicaments très hydrophiles comme les céphalosporines notamment la ceftazidime [7,93,94], et les aminosides [7,95–97]. Cela peut s'expliquer par l'augmentation de 30 à 40 % du volume plasmatique, la proportion élevée de masse maigre, et le fait que le retard pondéral précède le retard statural chez les enfants atteints de mucoviscidose [7,8,98]. De fait, quand le volume apparent de distribution est exprimé par rapport à la surface corporelle totale ou la masse maigre, il ne diffère pas significativement de celui des patients non malades, alors qu'il est augmenté lorsqu'on l'exprime par rapport au poids corporel.

La diffusion des médicaments dans un volume considérable de sécrétions bronchiques participe également au phénomène d'augmentation du volume de distribution. Ceci a été décrit pour les aminosides, pour lesquels, à cause d'une diffusion difficile dans les sécrétions bronchiques, la concentration est faible mais stable, et augmente au fur et à mesure de la cure d'antibiotiques jusqu'à un état d'équilibre [99].

## **5.3. Augmentation de la clairance**

### **5.3.1. Clairance corporelle totale**

Pour le cefpirome, une augmentation de 20 % de la clairance totale rapportée au poids est montrée chez les patients atteints de mucoviscidose en comparaison aux sujets sains [100]. Des résultats similaires sont rapportés par Hamelin avec le céfépime [101] où la clairance totale était supérieure de 19 % en cas de mucoviscidose.

### 5.3.2. Elimination métabolique

Les mesures du débit sanguin hépatique montrent qu'il est augmenté chez les patients atteints de mucoviscidose [102]. Ceci pourrait jouer sur la clairance hépatique des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique (morphine, vérapamil, certains bêta-bloquants...).

La clairance métabolique dépendant de la voie des monooxygénases peut également être modifiée. C'est le cas pour la cloxacilline dont la clairance non rénale est 2,5 fois plus importante que chez le sujet sain [90]. Cela pourrait être dû à une augmentation du métabolisme sous la dépendance du cytochrome P450 1A2.

### 5.3.3. Elimination rénale

L'élimination rénale dépend des processus conjoints de filtration glomérulaire, de réabsorption tubulaire et de sécrétion tubulaire.

La filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal semblent peu modifiés ; la sécrétion tubulaire est augmentée pour les dérivés de la pénicilline, dicloxacilline, méthicilline et ticarcilline. Cette augmentation pourrait résulter soit d'anomalies propres à la maladie, soit d'une augmentation de l'affinité pour le site de sécrétion tubulaire [103].

Cela a également été prouvé pour de nombreuses autres bêta-lactamines :

- une demi-vie significativement plus courte a été montrée chez les patients atteints de mucoviscidose pour le méropénem, avec une clairance plasmatique et rénale plus élevée [104] ;
- Hedman *et al.* ont comparé la pharmacocinétique de la cefsulodine [105] et de la ceftazidime [106] chez les mucoviscidosiques par rapport à celle de patients sains, afin d'en rapporter l'importance de la filtration glomérulaire : d'abord, la clairance à l'inuline était supérieure de 30 % chez les patients malades, et ensuite, cette

augmentation entraînait une plus grande élimination rénale des deux céphalosporines, soulignant ainsi l'importance du taux de filtration glomérulaire dans l'élimination de ces molécules. Leeder [93] a également rapporté une nette augmentation de l'élimination rénale de la ceftazidime en cas de mucoviscidose, où la clairance rénale est près de 41 % supérieure ;

- le carumonam, un monobactam, est également concerné puisque chez les patients atteints de mucoviscidose, la clairance rénale était supérieure de 24 % par rapport aux patients sains [107].

La réabsorption tubulaire est également altérée. Pour les céphalosporines, ceci pourrait être dû à un défaut du système de transport impliqué dans le transport des anions organiques, analogue à celui de la CFTR [89,108]. Pour les bases faibles comme les aminosides, il s'agit d'un mécanisme passif car l'urine des maladies étant plus acide, elles sont plus ionisées et donc moins réabsorbées [89]. Ceci explique l'augmentation de la clairance totale des aminosides, molécules peu métabolisées principalement éliminées par filtration glomérulaire. Fait remarquable, l'augmentation de la clairance tubulaire semble corrélée à la sévérité de la maladie pulmonaire car elle augmente au fur et à mesure de l'aggravation de l'insuffisance respiratoire [109].

#### **5.3.4. Elimination extra-rénale et extra-hépatique**

La clairance pulmonaire des antibiotiques est non négligeable compte tenu du volume important de sécrétions bronchiques chez ces patients. Concernant la tobramycine, ceci peut expliquer l'augmentation de la clairance plasmatique des malades alors que la clairance rénale n'est pas modifiée [110].



Une autre voie d'élimination pourrait être l'excrétion biliaire : en effet, le turnover important des acides biliaires peut conduire à une augmentation de l'excrétion des antibiotiques normalement éliminés dans la bile [111].

Au total, ces études montrent une augmentation de la clairance corporelle totale avec diminution de la demi-vie d'élimination, surtout pour les aminosides, l'augmentation du volume apparent de distribution étant proportionnellement moins importante.

#### **5.4. Particularités pharmacodynamiques**

Dans la mucoviscidose, l'arbre respiratoire est chroniquement encombré par un mucus épais et visqueux, dû à des modifications de la sulfatation des glycoprotéines ainsi qu'à la libération massive d'ADN par les polynucléaires lysés. La pénétration des antibiotiques est donc très difficile au sein de ces sécrétions stagnantes et déshydratées.

Les malades sont également généralement colonisés par *P. aeruginosa*, qui finit par produire des quantités importantes d'alginate. Cela aboutit à la formation de colonies enkystées dans un biofilm, formant un véritable écran à la phagocytose et à la réponse immunitaire, et rendant l'accès aux antibiotiques encore plus difficile. De plus, le mucus des malades possède de puissants facteurs d'inhibition, notamment pour les aminosides.

L'activité des bêta-lactamines, dont le mode d'action est basé sur l'inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries en phase de multiplication, est également réduite du fait de la multiplication ralentie des bactéries au sein de ce biofilm.

#### **5.5. Conséquences sur le plan pratique**

##### **5.5.1. Posologies des antibiotiques**

Pour des raisons qui ne sont pas encore tout-à-fait élucidées, les patients atteints de mucoviscidose ont donc une clairance totale ainsi qu'un volume de distribution augmentés

par rapport à la population générale pour de nombreux antibiotiques, dont les aminosides et les bêta-lactamines.

En conséquence de ces importantes modifications pharmacocinétiques, les patients mucoviscidosiques nécessitent de se voir prescrire de plus fortes doses d'antibiotiques. Le consensus de la SFP propose ainsi des recommandations de posologie d'antibiotiques dans la prise en charge des exacerbations pulmonaires à *S. aureus* et à *P. aeruginosa* (cf. Tableau 8), et admet que la plupart sont nettement supérieures à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des produits [9].

La plupart des études donnent des posologies concordantes avec ces recommandations : des doses de 10 à 12 mg/kg/jour de tobramycine sont régulièrement prescrites, alors que les doses recommandées par le résumé des caractéristiques du produit vont de 5 à 7 mg/kg/jour [42,112] ; pour l'amikacine, les doses administrées peuvent atteindre 20 à 25 mg/kg/jour [8]. Des doses de 100 mg/kg/jour de céfépime, et de 12 mg/kg/jour ont même été rapportées et efficaces pour l'éradication de *P. aeruginosa* [113] chez une patiente de 32 ans.

Les bêta-lactamines étant également touchés par ces modifications pharmacocinétiques, il est également nécessaire d'en augmenter les doses administrées afin d'en retirer une efficacité suffisante. Ainsi il est conseillé un rythme d'injection plus fréquent et une augmentation des doses de 20 à 30 % [98].

Ces fortes doses d'antibiotiques ont également pour but de pallier aux difficultés d'ordre pharmacodynamique de la mucoviscidose. Cela permet d'abord de favoriser la pénétration des antibiotiques au sein du mucus, mais aussi d'apporter dès le début de la cure des concentrations efficaces dans l'appareil broncho-pulmonaire. Enfin, des doses importantes, ainsi que des combinaisons de deux ou trois antibiotiques simultanés, permettent d'éviter l'émergence de mutants résistants.

Tableau 8. Recommandations de posologies pour les principaux antibiotiques dans la prise en charge des exacerbations pulmonaires à *S. aureus* ou à *P. aeruginosa*, d'après le consensus de la SFP [9], et comparaison aux doses recommandées par les AMM de ces produits dans la population générale.

Molécule	Recommandation de dose quotidienne de la SFP en cas d'exacerbation pulmonaire à germe sensible	Dose recommandée par l'AMM du médicament en dehors de la mucoviscidose	Facteur de multiplication (pour un patient de 60 kg)
Céfalexine	100 mg/kg/j en 3 prises	4 g par jour en 2 prises	1,5
Oxacilline et cloxacilline	100 à 150 mg/kg/j en 3 à 4 prises par voie orale 300 mg/kg/j en IV	50 mg/kg en 3 prises orales Jusqu'à 12 g/jour en 6 perfusions	3 (voie orale) 1,5 (IV)
Amikacine	20 à 30 mg/kg/j en 1 à 3 perfusions	7,5 mg/kg	4
Teicoplanine	20 mg/kg/j en 1 à 2 injections	400 mg/jour	3
Tobramycine	8 à 10 mg/kg/j en 1 à 3 injections	3 mg/kg/jour, jusqu'à 5 mg/kg/jour dans les cas sévères	2 à 3
Ceftazidime	200 à 250 mg/kg/j, en 3 injections ou en perfusion continue	Jusqu'à 6 g par jour en perfusion continue	2,5
Aztréonam	150 à 200 mg/kg/j en 3 injections	1 g de 1 à 3 fois par jour, et jusqu'à 8 g par jour dans les infections sévères	1,5 à 4
Imipénem	75 à 100 mg/kg/j en 3 injections	De 2 à 4 g par jour	1,5
Méropénem	120 à 160 mg/kg/j en 3 à 4 injections	De 0,5 à 1 g 3 fois par jour	3

### **5.5.2. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique**

L'altération de la pharmacocinétique dans la mucoviscidose liée à la physiopathologie de la maladie et aux propriétés physicochimiques des médicaments est responsable d'une grande variabilité chez ces patients, suggérant une adaptation individualisée des doses. La pertinence clinique d'une modification des doses recommandées sur la base d'une altération pharmacocinétique doit s'appliquer aux médicaments présentant une marge thérapeutique étroite et une grande variabilité.

C'est dans ce contexte que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP), ou Therapeutic Drug Monitoring (TDM) prend tout son intérêt. Ses deux buts principaux sont de diminuer le taux d'échecs thérapeutiques liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante, et de diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive. Il s'intéresse donc à des médicaments à faible marge thérapeutique, et présentant des variabilités notamment pharmacocinétiques importantes, et conduit à la prise en compte de la physiopathologie, de l'indication, du terrain, de la clinique et de l'existence de co-prescriptions.

Pour qu'un médicament soit éligible au titre de STP, il est nécessaire qu'il présente à la fois :

- une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure d'effet,
- une relation concentration-effet pharmacologique meilleure que se relation dose-effet,
- une zone thérapeutique étroite ; s'y ajoute la gravité de la toxicité potentielle, qui renforce l'intérêt du STP,
- une grande variabilité pharmacocinétique d'un patient à l'autre (interindividuelle),
- une variabilité pharmacocinétique faible ou prévisible chez un même patient au cours du temps (intra-individuelle).

Afin que le STP puisse être interprétable, le prélèvement sanguin doit être effectué une fois que le médicament a atteint son état d'équilibre dans l'organisme, c'est-à-dire au bout d'environ 5 demi-vies. L'absorption étant variable lors d'une administration orale, le prélèvement doit être effectué en phase d'élimination plutôt qu'en phase d'absorption ou de distribution. Les échantillons sont normalement prélevés juste avant la prochaine administration, et permettent ainsi de doser la concentration sanguine résiduelle ( $C_{\text{Min}}$ ) et d'évaluer la toxicité du médicament. Pour les antibiotiques IV, des concentrations au pic ( $C_{\text{Max}}$ ) sont également mesurées, et permettent d'évaluer l'efficacité du traitement ; pour les aminosides, le prélèvement doit être fait entre 30 minutes et 1 heure après la fin de la perfusion pour éviter la phase d'élimination [114]. De nombreuses données sont nécessaires et doivent être enregistrées pour interpréter un dosage médicamenteux, comme l'heure de prélèvement, l'heure d'administration, la posologie du médicament (dose, durée d'administration, forme), les données caractéristiques du patient (âge, sexe, comorbidités), ou encore les co-prescriptions [114]. La concentration mesurée est ensuite rendue au clinicien en fonction des intervalles recommandés et déterminés pour un médicament grâce à de nombreuses études prospectives. Elle ne prend cependant son sens que si cette concentration est interprétée en fonction de la réponse clinique, des critères démographiques, de la posologie, de l'indication du suivi thérapeutique et des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

Dans les cas les plus simples, la posologie peut être adaptée sur la base d'une seule concentration mesurée à un délai défini après l'administration (le plus souvent la concentration résiduelle). Cela nécessite une relation confirmée entre la concentration résiduelle et l'effet du traitement (réponse thérapeutique et/ou toxicité), ce qui peut se vérifier en particulier lorsque cette concentration unique est hautement corrélée à l'aire sous la courbe (Area Under Curve [AUC]). Pour les cas où l'index d'exposition le plus

pertinent est plus difficile à estimer (le plus souvent l'AUC ou la  $C_{Max}$ ), des méthodes plus complexes sont utilisées : nomogrammes, régression linéaire multiple ou estimation bayésienne [115].

Les aminosides étant des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants, il est important de s'assurer que les  $C_{Max}$  sont bien comprises dans les intervalles recommandés. Ceux-ci ont été publiés pour la population générale dans une mise au point en mars 2011 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), désormais Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) [116] :

- pour la tobramycine et la gentamicine, la  $C_{Max}$  doit être comprise entre 30 et 40 mg/L,
- pour l'amikacine, on doit trouver une concentration maximale comprise entre 60 et 80 mg/L.
- quant aux  $C_{Min}$ , elles doivent être inférieures à 0,5 mg/L pour la tobramycine et la gentamicine, et inférieure à 2,5 mg/L pour l'amikacine.

Les glycopeptides étant des antibiotiques temps-dépendant, ce sont uniquement les concentrations résiduelles qui sont recherchées (le dosage du pic sérique n'ayant pas d'intérêt) :

- pour la vancomycine, si elle est administrée en continu, la concentration à l'état d'équilibre doit être comprise entre 25 et 40 mg/L, et entre 15 et 20 mg/L en cas d'administration discontinue [117,118],
- les  $C_{Min}$  de teicoplanine doivent quant à elles se situer entre 10 et 40mg/L [119].

Les antifongiques azolés étant administrés essentiellement par voie orale et de manière continue, ce sont uniquement des concentrations résiduelles qui sont recherchées. Les recommandations de cibles sont les suivantes :

- pour le voriconazole, la CMin doit être comprise entre 1 et 2 mg/L, la dose toxique étant supérieure à 6 mg/L [120],
- les relations concentration-efficacité et concentration-toxicité ne sont pas clairement établies pour le posaconazole. Cependant, il semblerait qu'une meilleure efficacité du traitement soit obtenue pour des concentrations moyennes supérieures à 1,25 mg/L [121],
- l'itraconazole étant métabolisé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 en un métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole, ce sont ces deux molécules qui font l'objet du dosage sanguin. Les concentrations résiduelles doivent être supérieures à 0,5 mg/L pour l'itraconazole, et supérieures à 1 mg/L pour lui et son métabolite [121].

Les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la mucoviscidose expliquent donc des doses d'antibiotiques plus élevées que dans la population générale. En cause d'abord une élimination rénale qui semble supérieure, mais également un volume de distribution plus élevé en partie dû à l'important volume de sécrétions.

Lorsqu'elle devient indispensable, la greffe pulmonaire permet alors de remplacer les poumons malades par des poumons sains délivrés du mucus propre à la maladie. De plus, la prise quotidienne et essentielle d'immunosuppresseurs n'est pas sans effet sur la fonction rénale, principale fonction éliminatrice des aminosides.

Après greffe, il n'existe pas de recommandation de dose d'antibiotique chez les malades atteints de mucoviscidose. Ce sont donc des doses similaires à celles prescrites en pré-greffe qui sont administrées, exposant les patients aux mêmes toxicités, mais sans la preuve d'une efficacité supplémentaire.

Ces doses aussi élevées prescrites en post-greffe sont-elles alors justifiées ? N'y aurait-il pas un retour à la normale des paramètres pharmacocinétiques, ou du moins, ces derniers

ne retrouvent-ils pas des valeurs proches de celles de la population générale ? Le volume de distribution notamment, calculé pour un patient dont le poumon n'est plus encombré de grandes quantités de mucus, ne diminue-t-il pas vers des valeurs comparables à celle de patients non malades ? Et la fonction rénale n'est-elle pas altérée, entraînant un effet non négligeable sur l'élimination et l'accumulation des médicaments dans l'organisme ?



## **6. Impact de la greffe pulmonaire sur la pharmacocinétique des anti-infectieux**

Peu d'études se sont penchées sur la pharmacocinétique des médicaments après la greffe pulmonaire dans la mucoviscidose, et encore moins sur les anti-infectieux en particulier. De plus, la plupart des études publiées ne comparent pas les situations pré- et post-greffe, mais apportent des résultats en période post-greffe seulement, sans les comparer à la période la précédant ; le voriconazole [122], le valganciclovir [123], ou encore le ganciclovir par voie orale [124] ont fait l'objet de recherche. Ces études rapportent la difficulté de ce terrain, et soulignent l'importance du STP dans l'adaptation des traitements.

Notre recherche bibliographique n'a permis de retrouver que deux études rapportant l'évolution de divers paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine, en les comparant entre avant et après la transplantation pulmonaire chez des patients atteints de mucoviscidose.

La première étude a été publiée en 1999 dans la revue *Therapeutic Drug Monitoring* par Dupuis *et al.* [125]. Dans cet article, les auteurs se sont aperçus, de par leur expérience quotidienne, qu'une modification des posologies après greffe de poumon était nécessaire par rapport à avant la greffe. Ils ont donc étudié la pharmacocinétique de la tobramycine chez des patients atteints de mucoviscidose, transplantés pulmonaires et ayant reçu des cures de cet aminoside avant et après la greffe.

Leur revue rétrospective des dossiers médicaux des patients leur ont permis d'inclure 29 patients, qui avaient donc reçu au moins une cure de tobramycine (c'est-à-dire d'une durée supérieure ou égale à 3 jours) en pré- et post-greffe, avec un maximum de

renseignements accompagnant les perfusions (heure, durée, heure de prélèvement). Comme critères de jugement, les auteurs ont utilisé la constante d'élimination  $K_e$ , la demi-vie  $T_{1/2}$ , la clairance corporelle totale CL et le volume de distribution Vd, calculés grâce à une méthode bayésienne à un compartiment à partir des concentrations sériques de tobramycine.

Avec les 130 analyses pharmacocinétiques réalisées (dont 66 avant transplantation, et donc 64 après), les auteurs rapportent d'abord une homogénéité dans les résultats avant greffe, et dans ceux obtenus après greffe, c'est-à-dire que les valeurs de  $K_e$ ,  $T_{1/2}$ , CL et Vd ne différaient pas entre les différentes cures de tous les patients.

Cependant, et c'est dans ce résultat que réside l'intérêt de l'étude, tous les paramètres pharmacocinétiques étaient significativement différents entre les périodes de pré-transplantation et de post-transplantation (cf. Figure 10) :

- la constante d'élimination et la clairance corporelle totale avaient toutes deux diminué, tandis que, logiquement, la demi-vie avait augmenté après la greffe,
- le volume de distribution était légèrement mais significativement plus élevé qu'avant la greffe,
- et la créatininémie était également très augmentée après transplantation.

Parameters	Pretransplant (n = 59)‡	Posttransplant (n = 53)‡
$K_E$ ( $h^{-1}$ )	0.33 (.07)	0.157 (.07)
$T_{1/2}$ (h)	2.36 (.57)	5.7 (3.6)
CL ( $L/h/m^2$ )	3.0 (.94)	1.8 (.76)
Vd (L/kg)	0.30 (.06)	0.36 (.08)
SCr (mg/dL)	0.86 (.28)	1.19 (.64)

$K_E$ , elimination rate constant;  $T_{1/2}$ , half-life; CL, total body clearance; Vd, volume of distribution; SCr, serum creatinine.  
 \* Values expressed as mean (standard deviation).  
 † All parameters were statistically different between periods.  
 ‡ Number of tobramycin courses during each time period.

Figure 10. Résumé des paramètres pharmacocinétiques pré- et post-transplantation, toutes observations confondues (d'après Dupuis *et al.*)

Les auteurs rapportent également des différences significatives dans les doses administrées de tobramycine entre les deux périodes (respectivement 10,4 et 5,1 mg/kg/jour en moyenne en pré- et post-greffe), ainsi qu'entre les  $C_{Min}$  et  $C_{Max}$  ; en période post-greffe, il a également été noté le besoin d'espacer les perfusions de manière plus importante (par exemple, 35 % des patients avaient une perfusion toutes les 24 heures après la greffe, tandis que cette proportion était de 2 % avant).

Dupuis attribue ces différences à de nombreux paramètres, comme la fonction rénale, l'état nutritionnel, les procédures chirurgicales ou encore les multiples lignes de traitement prescrites, dont certaines molécules peuvent être néphrotoxiques comme les immunosuppresseurs, sans pour autant mettre en avant une explication précise. La fonction rénale et ses variations dans ce contexte de chirurgie, de diurétiques, d'amines vasopressives et d'immunosuppresseurs reste cependant selon lui la cause la plus probable à ces changements, en témoigne l'augmentation marquée de la créatininémie après la greffe.

La deuxième étude, publiée par Walsh *et al.* en 2011 dans la revue *Transplant* [126], se base également sur l'expérience personnelle des auteurs : les doses administrées de tobramycine après transplantation semblaient plus basses, et la tobramycine semblait s'accumuler sans changement apparent dans la fonction rénale, suggérant que des modifications d'ordre pharmacocinétique en étaient la cause. Avec les mêmes objectifs de base que Dupuis, Walsh remarque cependant que la première étude n'a pas évalué si les changements dans la pharmacocinétique étaient permanents, ou seulement transitoires et revenaient à des valeurs similaires à avant la greffe après un certain temps.

Avec des critères d'inclusion nécessitant au moins 3 jours de cure de tobramycine pré- et post-transplantation par patient, avec au minimum 2 dosages pour une même cure et des renseignements précis à recueillir dans les dossiers médicaux, et une période de recueil rétrospectif de 4 ans et demi, seulement 8 patients et 52 cures ont pu être inclus dans l'étude. Le calcul des paramètres pharmacocinétiques, grâce à la méthode modifiée en 2 points de Sawchuk-Zaske ( $K_e$ ,  $T_{1/2}$ ,  $V_d$ ,  $CL$  et l'aire sous la courbe [ $AUC_{0-24}$ ]), était séparé en 3 périodes : pré-transplantation d'abord, puis moins de 3 semaines et plus de 6 semaines après transplantation.

Les résultats, résumés dans la Figure 11, sont moins catégoriques que ceux de Dupuis. Walsh ne rapporte en effet une diminution significative qu'avec la constante d'élimination et la demi-vie, et ce dans les 2 périodes post-transplantation. Le  $V_d$  quant à lui n'était significativement augmenté que moins de 3 semaines après la greffe, avant de revenir à des valeurs non significativement différentes plus de 6 semaines après ; idem pour la clairance qui n'était diminuée que tôt après transplantation. L'aire sous la courbe n'était, elle, pas modifiée après la greffe. Enfin, comme Dupuis, cette étude montre une tendance dans la diminution des doses après la greffe, qui passent de 10,7 à 7,6 mg/kg/jour.

	Pre transplant	Post transplant	≤ 3 weeks post transplant	≥ 6 weeks post transplant
Tobramycin courses	N = 52	N = 17	N = 6	N = 11
$K_e$ ( $h^{-1}$ )	0.26 ± 0.1	0.16 ± 0.1*	0.13 ± 0.1*	0.17 ± 0.1*
$T_{1/2}$ (h)	2.8 ± 0.8	8.4 ± 8.7*	12.7 ± 12.2*	6.0 ± 5.5*
$V_d$ (L/kg)	0.37 ± 0.2	0.73 ± 0.8	1.1 ± 1.2*	0.52 ± 0.5
$AUC_{0-24}$ (mg*L/h)	139.0 ± 70.5	132.6 ± 49.9	134.1 ± 45.7	131.8 ± 54.2
Clearance (mL/min)	67.3 ± 32.3	50.2 ± 15.9*	37.8 ± 12.2*	57.0 ± 13.6
Tobramycin dose (mg/kg/day)	10.7 ± 2.5	7.6 ± 1.6		

\*Values that differ significantly from pre-transplant values.  
 Values expressed as mean ± standard deviation.  
 $K_e$ , elimination rate constant;  $T_{1/2}$ , half life;  $V_d$ , volume of distribution;  $AUC$ , area under the curve; h, hour.

**Figure 11. Paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine chez 8 patients atteints de mucoviscidose, avant et après transplantation pulmonaire (d'après Walsh *et al.*)**

Walsh conclut donc que la pharmacocinétique de la tobramycine est significativement altérée après la transplantation pulmonaire, avec des résultats concordant à ceux de Dupuis en attribuant les quelques différences à la taille plus réduite de leur cohorte.

Comme Dupuis, Walsh attribue ces modifications à plusieurs causes différentes, notamment les médicaments potentiellement néphrotoxiques utilisés dans ce contexte comme les diurétiques, les inhibiteurs de calcineurine et les aminosides eux-mêmes ; couplée à des modifications du poids ou à des échanges de fluides consécutifs à la chirurgie thoracique, l'altération de la fonction rénale peut expliquer ces variations. Les auteurs concluent en conseillant de réduire d'environ 25% les doses de tobramycine dans les 3 semaines suivant la transplantation, et d'assurer un STP étroit afin de garantir un traitement optimal au patient.

La principale limite de ces études, et surtout de celle de Walsh, est celle de la petite taille des échantillons de patients, et donc du nombre de dosages, ce qui leur confère un important manque de puissance. Cela ne permet pas aux auteurs d'apparier les résultats pré- et post-greffe, et donc pour Walsh de conclure sur l'aspect réellement transitoire de ces variations de pharmacocinétique. Ce dernier ne calcule pas non plus une variation significative du volume de distribution, contrairement à Dupuis, et ne montre pas de variation significative de  $K_e$  entre les deux périodes post-transplantation. Une autre limitation due au trop faible nombre de données réside en ce que la période « supérieure à 6 semaines » est très large ; les auteurs ont également manqué de données pour la période intermédiaire entre 3 et 6 semaines, ce qui aurait pu préciser et affiner la perception de l'évolution des paramètres pharmacocinétiques.

Même s'il est donc prouvé que la pharmacocinétique de la tobramycine varie entre avant et après la transplantation pulmonaire, ces deux études n'apportent pas

d'explications précises à ces phénomènes. Le rôle des co-médications, *via* leur impact sur la fonction rénale, est évoqué mais n'est pas évalué.

Il y a donc peu d'études sur l'administration des anti-infectieux dans ce contexte particulier de greffe pulmonaire pour mucoviscidose. De plus, les recommandations actuellement publiées par les instances officielles de santé publique ne permettent pas de conclure, ni à la nécessité de modifier les doses d'anti-infectieux après transplantation, ni dans quelles proportions il faudrait modifier ces doses. En l'état actuel des connaissances, des doses identiques à celles prescrites en pré-greffe sont donc administrées aux patients.

Ces recherches et ces constatations ont donc engagé ce travail de thèse, et amènent à la question suivante : après transplantation pulmonaire pour mucoviscidose, est-il nécessaire de conserver des doses d'anti-infectieux similaires à celles administrées avant la greffe, ou peut-on avancer des arguments permettant de recommander une diminution des doses ?

## **Partie 2**

Adaptation des doses d'anti-infectieux dans la mucoviscidose :  
impact de la transplantation pulmonaire

## 1. Résumé

*Introduction* Les anti-infectieux sont administrés dans la mucoviscidose à des doses plus élevées que dans la population générale. L'objectif était d'étudier l'impact de la transplantation pulmonaire dans cette population sur la pharmacocinétique des anti-infectieux.

*Méthodes* Une analyse rétrospective des dossiers des patients atteints de mucoviscidose et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire entre janvier 2002 et décembre 2012 a été menée. Les données suivantes ont été recueillies et comparées entre les périodes pré- et post-greffe : doses pondérales et taux sériques de tobramycine, créatinines sériques, poids, Indice de Masse Corporelle (IMC).

*Résultats* Pour les 35 patients inclus, 268 dosages d'anti-infectieux ont été recueillis. Les doses de tobramycine étaient inférieures en post-greffe ( $11,6 \pm 1,8$  vs.  $7,9 \pm 1,7$  mg/kg,  $p = 0,001$ ), et une plus grande proportion de concentrations résiduelles était supérieure aux taux sériques recommandés ( $< 0,5$  mg/L). Les créatinines sériques augmentaient significativement après la transplantation, indépendamment de l'âge des patients, de  $63,9 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$  avant la greffe, à  $104,4 \pm 6,4$   $\mu\text{mol/L}$  jusqu'à un mois après et  $138,9 \pm 6,6$   $\mu\text{mol/L}$  au-delà d'un an ( $p < 0,0001$ ).

*Conclusion* La fonction rénale des patients atteints de mucoviscidose est significativement altérée après transplantation pulmonaire. Les doses de tobramycine nécessitent donc d'être adaptées. Une étude prospective permettrait d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Mots clés : mucoviscidose, transplantation pulmonaire, tobramycine, surveillance pharmacologique, taux de filtration glomérulaire.



## 2. Introduction

Touchant une naissance sur 5000 en France, la mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques de la population caucasienne [1]. Affectant le fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), elle est responsable d'une surproduction de mucus épais et visqueux dans l'appareil pulmonaire des malades. Ce mucus facilite la colonisation de l'arbre respiratoire par de nombreux germes bactériens, fongiques ou viraux, et augmente le risque pour les malades de développer des infections [2]. La colonisation et les infections pulmonaires sont traitées par administration d'anti-infectieux, le plus souvent par voie intraveineuse. Plusieurs études ont montré les modifications pharmacocinétiques des antibiotiques chez les malades de mucoviscidose [3–5]. La clairance rénale notamment est augmentée ce qui entraîne une diminution de la demi-vie plasmatique [6–10], et le volume de distribution est également modifié pour de nombreux médicaments dont les aminosides [11–14]. De plus, les germes colonisant les poumons, tels que *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa*, sont fréquemment résistants aux antibiotiques, et forment un biofilm dans l'appareil respiratoire, ce qui rend l'accès aux traitements difficile [15]. En raison de ces deux facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les doses administrées sont généralement de 2 à 3 fois plus élevées dans la mucoviscidose que l'Autorisation de Lise sur le Marché (AMM) des produits ne le recommande : la tobramycine peut ainsi être administrée à 10 mg/kg et l'amikacine jusqu'à 30 mg/kg [16,17]. Les infections récurrentes, et la réponse inflammatoire constante qui en découle, entraînent une dégradation irrémédiable de l'appareil respiratoire : la transplantation pulmonaire est alors indiquée lorsque le Volume Expiratoire Maximum par Seconde (VEMS) devient inférieur à 30 % [18,19]. Cela permet ainsi d'augmenter significativement l'espérance et la qualité

de vie des malades [20]. Le risque d'infection est cependant toujours présent après la transplantation, et est même majoré par l'administration au long cours d'immunosuppresseurs. En l'absence de recommandation dans cette situation particulière, des doses d'anti-infectieux similaires à celles prescrites aux patients non transplantés sont administrées aux malades. Deux études ont cependant montré que les paramètres pharmacocinétiques, comme le volume de distribution, la clairance d'élimination ou la demi-vie étaient modifiés après la transplantation [21,22]. Mais elles ne se sont intéressées qu'à un nombre limité de patients, et n'ont considéré que la tobramycine alors que d'autres anti-infectieux dans la mucoviscidose sont aussi utilisés. Nous avons donc voulu étudier les données de Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) pour tous les anti-infectieux prescrits dans la cohorte de patients suivis pour mucoviscidose et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire, en période pré- et post-greffe, dans notre Centre Hospitalier Universitaire (CHU) également Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM). L'objectif principal était d'avancer des arguments en faveur d'une diminution des doses après la greffe pulmonaire, et de déterminer quels facteurs pouvaient justifier une telle adaptation posologique.

### **3. Matériel et méthodes**

#### **3.1. Population d'étude**

Dans notre hôpital universitaire de 2200 lits, 125 patients sont suivis régulièrement pour mucoviscidose par le CRCM. Ces patients sont suivis dans le service de pédiatrie jusqu'à l'âge de 18 ans, puis dans le service de pneumologie adulte. Ils sont vus systématiquement un minimum de trois à quatre fois par an en Hôpital de Jour (HdJ) ; cette hospitalisation courte permet une consultation médicale, une consultation kinésithérapique et divers examens complémentaires (Explorations Fonctionnelles Respiratoires [EFR] par exemple). Ces patients peuvent être amenés à être hospitalisés en pneumologie, pour l'initiation d'éventuelles cures d'antibiotiques, et pour toute complication ou exacerbation de la maladie nécessitant une prise en charge spécifique, impossible en ambulatoire.

En parallèle, les patients ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire sont également suivis dans le service de pneumologie. Ces patients greffés sont toujours suivis dans le cadre de la mucoviscidose le cas échéant selon les mêmes modalités que les autres patients. Ce suivi est archivé informatiquement, grâce au logiciel Cristal-net® (Centre Régional Informatique Hospitalière [CRIH] des Alpes, Grenoble, France). Les patients inclus dans l'étude sont ceux ayant été greffés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2012.

#### **3.2. Recueil des données**

Les dossiers des patients suivis pour mucoviscidose, et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire sur la période d'inclusion, ont été analysés de manière rétrospective. Les résultats de dosages plasmatiques d'aminosides (gentamicine, tobramycine, amikacine), de glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et d'antifongiques azolés (itraconazole, posaconazole et voriconazole), effectués au CHU dans le cadre du STP, ont été recueillis. Ces résultats concernaient soit une concentration

résiduelle  $C_{\text{Min}}$ , soit une concentration maximale  $C_{\text{Max}}$ . Pour chaque résultat de dosage, la valeur recueillie a été interprétée en fonction d'un seuil, déterminé par les recommandations de l'AFSSaPS, publiées en 2011 pour les aminosides [23] et selon les données de la littérature pour les glycopeptides [24–26] et les antifongiques azolés [27,28]. Ces références sont celles en vigueur au laboratoire de pharmacologie du CHU de Grenoble, et communiquées aux médecins pour les orienter dans la prise en charge des patients. Pour chacun de ces résultats de dosage d'anti-infectieux, plusieurs autres données ont été recherchées : le sexe et l'âge du malade, son poids et sa taille permettant de calculer l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ainsi que la Surface Corporelle (SC), la dose administrée, la valeur de la créatininémie. Cette dernière a permis d'estimer le taux de filtration glomérulaire grâce à la formule de Cockcroft et Gault, qui semblait la plus adaptée dans cette population [29]. Le délai post-greffe était également calculé le cas échéant. Les dosages pour lesquels la dose administrée, le poids ou la taille, ou la créatininémie n'ont pas pu être retrouvés n'ont pas été inclus. Les dosages de créatinine sérique, effectués au CHU lors des hospitalisations de jour ou complètes sur la période d'inclusion, ont également été recueillis.

### **3.3. Analyse statistique**

Une analyse descriptive des patients (âge de greffe, sexe, poids, taille, surface corporelle, IMC) et des dosages réalisés en période pré- et post-greffe a été effectuée. Les caractéristiques cliniques (poids, IMC, surface corporelle) et biologiques (créatinine) des patients ont été comparées entre la période pré-greffe et post-greffe. Une modélisation mixte a été réalisée afin de prendre en compte la non-indépendance des données. Les patients présentant une donnée manquante en pré- et/ou post-greffe pour une variable ont

été exclus de l'analyse de cette variable. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3 statistical software (SAS Institute, Cary, NC).

## 4. Résultats

### 4.1. Patients

Depuis le 12/06/1990, date de la première greffe double mono-pulmonaire dans notre établissement, et jusqu'au 04/05/2013, 201 patients ont bénéficié d'au moins une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire. Sur ces 201 patients, 35 patients atteints de mucoviscidose ont été greffés pour mucoviscidose entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2012. Une majorité de ces 35 patients (21, soit 60 %) était de sexe masculin. Le Tableau 9 décrit les données démographiques de ces 35 patients inclus, au jour de leur greffe, et le Tableau 10 les compare avant et après la transplantation. On observe une augmentation significative du poids des patients après la greffe, et donc de leur IMC.

**Tableau 9. Données démographiques au jour de la greffe des patients de la cohorte de transplantation pulmonaire pour mucoviscidose au CHU de Grenoble entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2012.**

Variable		Population (n = 35)
Age de greffe (ans), m ± sd		29,9 ± 9,6
Sexe, n (%)	Homme	21 (60)
	Femme	14 (40)
Poids (kg), m ± sd		49,2 ± 8,5
Taille (cm), m ± sd		165,2 ± 7,3
Surface corporelle (m <sup>2</sup> ), m ± sd		1,49 ± 0,15
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), m ± sd		18,0 ± 2,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), n(%)	< 18,5	23 (65,7)
	18,5 ≤ IMC < 25	11 (31,4)
	25 ≤ IMC < 30	1 (2,9)
	≥ 30	0 (0)

**Tableau 10. Comparaison des principales variables pré- et post-greffe chez les 35 patients de la cohorte.**

Variable	Pré-greffe*	Post-greffe*	p
Poids (kg), m ± sd	49,0 ± 1,4	50,4 ± 1,4	0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), m ± sd	17,9 ± 0,4	18,3 ± 0,4	0,01
Surface corporelle (m <sup>2</sup> ), m ± sd	1,48 ± 0,02	1,52 ± 0,02	0,0008
Créatinine (µmol/L), m ± sd	61,5 ± 6,6	110,9 ± 5,5	< 0,0001
Taux de filtration glomérulaire estimé (mL/min), m ± sd	81,5 ± 4,2	53,6 ± 3,5	< 0,0001

\* Les moyennes ont été calculées tous patients confondus grâce aux données recueillies pour chaque dosage d'anti-infectieux.

Depuis juillet 2007, période à laquelle la notion de « super-urgence » (SU) nationale a été créée, 21 patients ont été greffés. Cinq de ces 21 patients (23,8 %) ont alors reçu une greffe alors qu'ils étaient sur la liste SU. Le délai de transplantation médian était de 147 jours (*min.* 8, *max.* 570), et passait à 5 jours (*min.* 3, *max.* 15) après inscription en SU. Deux patientes ont bénéficié d'une retransplantation : l'une en raison de la dégradation de sa fonction respiratoire sur des infections récurrentes à *P. aeruginosa*, la seconde à cause de sténoses lobaires serrées bilatérales ayant entraîné une détresse respiratoire. Au 31 décembre 2012, date de fin d'inclusion de résultats de dosage, 8 de ces 35 patients étaient décédés, 6 pour des raisons cardiovasculaires ou hémodynamiques, et 2 pour pneumopathie infectieuse. La médiane de survie pour ces patients était de 230 jours (*min.* 1, *max.* 602).

#### **4.2. Dosages**

Nous avons retrouvé 297 dosages de STP exploitables pour 29 des 35 patients (Tableau 11). Pour effectuer cette analyse descriptive, 268 dosages ont finalement été retenus. En effet, les dosages d'itraconazole et d'hydroxy-itraconazole étant réalisés simultanément sur le même prélèvement, et correspondaient donc aux mêmes données de poids, taille, créatininémie ; les résultats d'hydroxy-itraconazolémie n'ont donc pas été pris en compte afin de ne pas induire de redondance de données.

**Tableau 11. Analyse des dosages recueillis en pré- et post-greffe.**

Variable		Population (n* = 268)	Pré- transplantation (n* = 80)	Post- transplantation (n* = 188)
Classe, n (%)	Aminosides	186 (69,4)	69 (86,2)	117 (62,2)
	Azolés	72 (26,9)	8 (10,0)	64 (34,1)
	Glycopeptides	10 (3,7)	3 (3,8)	7 (3,7)
DCI, n (%)	Amikacine	18 (6,7)	6 (7,5)	12 (6,4)
	Gentamicine	8 (3,0)	0 (0)	8 (4,3)
	Tobramycine	160 (59,7)	63 (78,7)	97 (51,6)
	Itraconazole	26 (9,7)	0 (0)	26 (13,8)
	Posaconazole	37 (13,8)	6 (7,5)	31 (16,5)
	Voriconazole	9 (3,4)	2 (2,5)	7 (3,7)
	Vancomycine	8 (3,0)	1 (1,3)	7 (3,7)
	Teicoplanine	2 (0,7)	2 (2,5)	0 (0)

\*n : nombre de dosages.

Les aminosides sont les médicaments dont les taux sanguins étaient les plus surveillés, avec près de 70 % des dosages recueillis ; la tobramycine était l'aminoside qui avait le plus fait l'objet de STP. Les antifongiques azolés, bien qu'assez surveillés, l'étaient surtout en période post-greffe : 64 % des dosages de cette classe de molécules étaient effectués après la transplantation. Les glycopeptides étaient quant à eux moins suivis par STP, puisque seulement 10 dosages ont pu être inclus.

### 4.3. Evaluation et évolution de la fonction rénale

Ce sont au total 2751 résultats de créatininémie qui ont été recueillis, dont une majorité (82,9 %) a été effectuée après transplantation ; aucune créatininémie pré-greffe n'a pu être retrouvée pour 4 patients. L'évolution de ces valeurs, tous patients confondus, est montrée dans le Tableau 12.



**Tableau 12. Évolution des créatinines sériques avant et après transplantation**

	Pré-greffe (n = 471)	Post-greffe (n = 2280)			P
		0 - 1 mois (n = 809)	1 mois - 1 an (n = 668)	> 1 an (n = 803)	
Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ), $m \pm \text{sd}$	63,9 $\pm$ 6,9	104,4 $\pm$ 6,4	120,6 $\pm$ 6,5	138,9 $\pm$ 6,6	< 0,0001*

Les n représentent le nombre de dosages de créatinine sérique recueillis et inclus dans l'analyse.

\* Les moyennes ont été calculées tous patients confondus, puis ont été comparées grâce à une analyse statistique selon un modèle mixte ajusté sur l'âge des patients.

Comparativement à la période pré-transplantation, une augmentation statistiquement significative de la créatininémie des patients inclus dans l'analyse est observée en période post-transplantation ( $p < 0,0001$ ). Cette augmentation semble continue selon le délai après transplantation.

L'estimation du débit de filtration glomérulaire n'a pu être faite que lorsque des données de poids ont été retrouvées, c'est-à-dire pour chaque résultat de dosage de STP. Nous avons montré qu'elle était nettement diminuée après transplantation, puisqu'elle passait de  $81,5 \pm 4,2$  mL/min à  $53,6 \pm 3,5$  mL/min après la greffe ( $p < 0,0001$ ).

Ces résultats mettent donc en avant la diminution significative de la fonction rénale après transplantation, indépendamment de l'âge.

#### 4.4. Étude de la tobramycine

Le classement des dosages de tobramycine en fonction de leur interprétation par rapport aux valeurs cibles est détaillé dans le Tableau 13. Les  $C_{\text{Min}}$  étaient alors considérées comme non conformes lorsqu'elles étaient supérieures à 0,5 mg/L, et les  $C_{\text{Max}}$  lorsqu'elles étaient exclues de l'intervalle 30 - 40 mg/L. Ces premiers résultats ont d'abord permis de constater que la  $C_{\text{Max}}$  était la valeur de STP préférentiellement prescrite avant la greffe (49  $C_{\text{Max}}$  en pré-greffe vs. 27 en post-greffe). Cette tendance s'inversait ensuite après la greffe, où les  $C_{\text{Min}}$  étaient préférentiellement demandées par les médecins (14  $C_{\text{Min}}$  en pré-greffe vs. 70 en post-greffe).

**Tableau 13. Répartition des dosages de tobramycine et de leur conformité aux taux cibles.**

		Pré-transplantation		Post-transplantation
C <sub>Max</sub> (n = 76)	Conformes*	9 (11,8)	3 (33,3%)	6 (66,7%)
	Non conformes*	67 (88,2)	46 (68,7%)	21 (31,3%)
C <sub>Min</sub> (n = 84)	Conformes**	33 (39,3)	12 (36,4%)	21 (63,6%)
	Non conformes**	51 (60,7)	2 (3,9%)	49 (96,1%)

\* Les C<sub>Max</sub> étaient non conformes lorsqu'elles étaient exclues de l'intervalle 30-40 mg/L.

\*\* Les C<sub>Min</sub> étaient non conformes lorsqu'elles étaient inférieures à 0,5 mg/L.

La grande hétérogénéité dans le recueil des concentrations maximales n'a pas permis de réaliser une analyse statistiquement significative et de limiter le biais lié aux caractéristiques des patients. Nous avons toutefois d'abord pu constater qu'aucune concentration maximale n'était retrouvée au-delà des valeurs recommandées (> 40 mg/L). De plus, avant la greffe, la plupart des dosages était en-deçà des valeurs cibles comprises entre 30 et 40 mg/L ; en post-greffe, de nombreux dosages étaient toujours inférieurs aux valeurs cibles, mais dans une moindre mesure (Tableau 13).

L'analyse des concentrations résiduelles de tobramycine réalisée chez 3 patients, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 14, a mis en évidence une diminution de la dose pondérale moyenne administrée en post-greffe, comparativement aux doses prescrites en pré-greffe ( $11,6 \pm 1,8$  mg/kg vs.  $7,9 \pm 1,7$  mg/kg,  $p = 0,001$ ).

**Tableau 14. Comparaison des concentrations résiduelles de tobramycine, des doses administrées, et de la fonction rénale en pré- et post-greffe.**

Variable		Pré-greffe (n = 9)	Post-greffe (n=11)	p
Résultat des dosages, n (%)	Conformes	8 (88,9)	1 (11,1)	- *
	Non conformes	1 (9,1)	10 (90,9)	
Dose pondérale (mg/kg), m ± sd		11,6 ± 1,8	7,9 ± 1,7	0,001
Créatinine (µmol/L), m ± sd		66,0 ± 17,5	138,2 ± 16,1	0,003
Taux de filtration glomérulaire estimé (mL/min), m ± sd		77,6 ± 12,2	51,0 ± 11,6	0,03

Les C<sub>Min</sub> étaient non conformes lorsqu'elles étaient supérieures aux valeurs recommandées, ie supérieures à 0,5 mg/L. L'analyse selon une modélisation mixte a porté sur 20 dosages recueillis chez 3 patients, chez qui des dosages pré- et post-greffe ont été recueillis.

\* Une analyse statistique n'a pas pu être effectuée en raison de deux effectifs égaux à 1.

Une analyse statistique n'a pas pu être effectuée sur la répartition des  $C_{\text{Min}}$  conformes et non conformes en pré- et post-greffe, mais les données recueillies laissent à penser qu'elles étaient plus souvent non conformes en post-greffe, et plus souvent conformes en pré-greffe.

#### **4.5. Autres anti-infectieux**

Trois antifongiques azolés sont administrés dans la mucoviscidose, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole, essentiellement après la greffe car ils sont le plus souvent indiqués en traitement de l'aspergillose pulmonaire, infection retrouvée chez les patients immunodéprimés. Ainsi, la différence dans le nombre de dosages retrouvés avant et après greffe ne nous a pas permis de réaliser une analyse statistique.

L'administration et les dosages d'itraconazole n'ont concerné que 4 des 34 patients de la cohorte, et 55 résultats ont été retrouvés. Tous ces dosages étaient réalisés après la transplantation. La moyenne des doses quotidiennes administrées variait de 400 mg à 500 mg par jour en fonction des patients. La grande majorité des dosages effectués étaient en dessous des valeurs recommandées, puisque 43 dosages (78,2 %) étaient inférieurs à 0,5 mg/L pour l'itraconazole.

Le posaconazole a concerné 12 patients de la cohorte, pour un total de 37 dosages effectués. Six dosages ont été réalisés avant la greffe et donc 31 en post-greffe. Avant la transplantation, 3 dosages (50 %) étaient conformes aux taux cibles ( $> 1,25$  mg/L) et donc 3 dosages en étaient inférieurs. Une fois la transplantation effectuée, 21 des 31 (67,7 %) dosages étaient inférieurs à 1,25 mg/L. Ces constatations ont toutefois suggéré un grand nombre de sous-dosages après transplantation.

Enfin, des dosages de voriconazole ont pu être recueillis, 2 dosages en pré-greffe et 7 en post-greffe. Les résultats étaient plus disparates : sur les dosages pré-greffe, un était

conforme aux valeurs recommandées (1 à 2 mg/L) et un en était supérieur. Sur les dosages post-greffe, un était en-deçà des recommandations, 3 étaient dans l'intervalle, et 3 étaient supérieurs.

Les dosages de glycopeptides étaient en trop faible nombre pour permettre une analyse statistique.

## 5. Discussion – Conclusion

Cette étude met d'abord en avant la diminution de la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire. Les créatinines sériques étaient en effet quasiment doublées chez tous les patients, avec une estimation du débit de filtration glomérulaire diminuée de près de 40 %. L'augmentation des créatinines sériques est également de plus en plus importante avec le temps, et n'est pas liée à l'âge. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés dans d'autres études, rapportant également un important déclin de la fonction rénale après greffe pulmonaire pour mucoviscidose [30–32]. Ces études attribuent ce déclin à l'administration au long cours d'immunosuppresseurs, cependant essentiels pour la prévention du rejet du greffon. Les patients suivis dans notre établissement reçoivent un traitement antirejet à base de tacrolimus et de mycophénolate mofétil, dont la littérature rapporte largement la néphrotoxicité [33,34]. Des alternatives et des pratiques de prise en charge différentes sont cependant moins toxiques et permettraient de ralentir la dégradation de la fonction rénale, notamment un traitement associant l'évérolimus et des doses réduites d'inhibiteur de calcineurine [35,36].

Ce déclin de la fonction rénale a un impact sur l'élimination des aminosides, essentiellement rénale. L'interprétation des  $C_{\text{Min}}$  recueillies chez les patients de cette étude, et leur comparaison avant et après la greffe, ont mis en évidence un plus grand pourcentage de  $C_{\text{Min}}$  supérieures aux valeurs cibles après la transplantation. Il est probable que cette accumulation de tobramycine en période post-greffe soit due à l'altération de la fonction rénale, à l'origine d'une moindre élimination de cet aminoside.

Ce grand nombre de  $C_{\text{Min}}$  supérieures aux valeurs cibles devrait conduire les prescripteurs à réduire les doses suivantes de tobramycine. Notre recueil de données, *via* la

moyenne des doses administrées et leur comparaison en pré- et post-greffe, permet de suggérer cette adaptation, mais notre analyse réalisée sur un faible nombre de dosages ne permet pas de le prouver avec certitude.

La nécessité de réduire les doses ne semble cependant pas limitée par un risque de moindre efficacité. En effet, après greffe et malgré des doses administrées en diminution, la proportion de  $C_{Max}$  incluses dans les valeurs recommandées semble être plus importante. Ces concentrations maximales peuvent être liées au volume de distribution, correspondant au volume virtuel dans lequel est diluée la dose de médicament administré. Des concentrations plus élevées, et *a fortiori* après administration de doses moins fortes, peuvent être un marqueur un volume de distribution diminué. Il faudrait y voir ici l'effet de la transplantation en elle-même, mais cet effet n'a pas pu être quantifié ni évoqué avec certitude dans notre étude.

La principale limite de notre étude est liée au caractère rétrospectif du recueil de données, dont l'analyse est limitée par l'hétérogénéité des pratiques des cliniciens en terme de STP. D'une part, les dosages sériques de médicaments ne sont pas prescrits systématiquement pour tous les patients et à chaque jour de cure, et d'autre part, un seul prélèvement est généralement prescrit par administration. Nous avons également montré cet aspect de la prise en charge des patients, en recueillant un plus grand nombre de  $C_{Max}$  avant la transplantation, et plus de  $C_{Min}$  en post-greffe. Cette constatation est justifiée par le but recherché du dosage : alors que la  $C_{Max}$  garantit l'efficacité du traitement, la  $C_{Min}$  renseigne sur l'accumulation du médicament dans l'organisme et sur le risque de toxicité. Dans le cas des aminosides (mais aussi des glycopeptides), néphro- et ototoxiques, cela permet au médecin d'adapter la dose de l'administration suivante pour en limiter cette toxicité.

Un autre biais de notre étude est de s'être basée sur l'interprétation des résultats de dosages du STP par rapport à des valeurs cibles, et non pas sur le calcul de paramètres pharmacocinétiques pour un patient et un médicament donnés. La trop grande hétérogénéité dans les pratiques de prise en charge et les données recueillies n'ont pas pu permettre un tel calcul. Le risque de cette interprétation réalisée *a posteriori* est de ne pas avoir la même que celle du prescripteur lors de sa prise en charge ; alors que nous estimons une  $C_{Min}$  supérieure aux valeurs cibles aujourd'hui, et devant donc nécessiter une diminution des doses pour les administrations suivantes, le médecin avait pu la considérer comme acceptable au vu de critères cliniques d'efficacité et de tolérance.

L'année 2002 a marqué un tournant dans la prise en charge des patients dans notre établissement. L'informatisation s'est en effet développée et a été utilisée en routine à partir de cette année, ce qui a permis une certaine exhaustivité dans le recueil de données. Une étude publiée par l'équipe de transplantation pulmonaire de Grenoble a également montré que la survie des patients a été significativement améliorée après 2001, grâce notamment à de nombreux changements dans les pratiques de prise en charge et de suivi [37].

L'évolution dans la pratique du STP dans notre établissement a limité également le recueil des dosages. En effet, si le dosage des aminosides était effectué déjà en routine en 2002, le STP des antifongiques azolés n'a lui réellement débuté qu'en juillet 2009, ce qui réduit d'autant la période de recherche et le nombre de dosages recueillis pour ces molécules. De plus, cette classe thérapeutique est utilisée essentiellement après la transplantation, afin de traiter les infections fongiques comme les aspergilloses, plus fréquentes chez les patients immunodéprimés. Ceci explique qu'un trop faible nombre de dosages d'antifongiques ait été retrouvé avant transplantation. Le STP n'était pas effectué pour toutes les cures, notamment celles administrées à domicile et non en hospitalisation ;

les dosages n'étaient alors pas prescrits, et s'ils l'étaient, les résultats n'ont pas pu être retrouvés. Enfin, les glycopeptides sont plus rarement prescrits, et font l'objet d'un STP plus rarement ce qui explique un nombre de résultats de dosages de glycopeptides trop faible pour pouvoir être analysé.

Notre étude met donc avant la dégradation de la fonction rénale chez les patients atteints de mucoviscidose après la transplantation pulmonaire. Cette baisse de la capacité épuratrice est la cause directe d'une moindre élimination de certains anti-infectieux comme la tobramycine, seule molécule à avoir pu faire l'objet d'une analyse dans cette étude. La conséquence en termes de STP en est une plus grande proportion de concentrations résiduelles supérieures aux valeurs cibles recommandées. Même si c'est l'orientation qui semble désormais être prise par les cliniciens dans leur prise en charge, notre étude suggère de diminuer davantage les doses d'aminosides en post-greffe. La mise en place d'un suivi prospectif multicentrique permettrait d'évaluer plus précisément l'impact de la transplantation pulmonaire sur les doses à administrer en post-greffe.



## 6. Bibliographie

1. Vaincre la mucoviscidose, INED. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2010. 2012.
2. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373(9678):1891–904.
3. Groot R de, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987;13(4):228–53.
4. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(4):313–29.
5. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci* 1998;20(4):149–60.
6. Hamelin BA, Moore N, Knupp CA, Ruel M, Vallée F, LeBel M. Cefepime pharmacokinetics in cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 1993;13(5):465–70.
7. Leeder JS, Spino M, Isles AF, Tesoro AM, Gold R, MacLeod SM. Ceftazidime disposition in acute and stable cystic fibrosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984;36(3):355–62.
8. Spino M, Chai RP, Isles AF, Thiessen JJ, Tesoro A, Gold R, et al. Cloxacillin absorption and disposition in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1984;105(5):829–35.
9. Christensson BA, Ljungberg B, Eriksson L, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998;17(12):873–6.
10. Lietman PS. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Beta-lactam antibiotics. *Chest* 1988;94(2 Suppl):115S–120S.
11. Horrevorts AM, Driessen OM, Michel MF, Kerrebijn KF. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Aminoglycoside antibiotics. *Chest* 1988;94(2 Suppl):120S–125S.
12. Kelly HB, Menendez R, Fan L, Murphy S. Pharmacokinetics of tobramycin in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1982;100(2):318–21.
13. Campbell D, Thomson AH, Stack B. Population pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):281–8.
14. Bauer LA, Piccoro JJ Jr, Wilson HD, Blouin RA. Gentamicin and tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1983;2(3):262–4.

15. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, et al. Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics. *Arch Pediatr* 2000;7(5):519–28.
16. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Société française de pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. 2002.
17. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Kuhn RJ, Davis GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult patient with cystic fibrosis. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(4):319–22.
18. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2006;25(7):745–55.
19. Philippe B, Dromer C, Mornex J-F, Velly J-F, Stern M. When should respiratory physicians consider lung transplantation for their patients? Inscription criteria for the national waiting list. *Rev Mal Respir* 2009;26(4):423–435.
20. Quétant S, Rochat T, Pison C. Results of lung transplantation. *Rev Mal Respir* 2010;27(8):921–38.
21. Dupuis RE, Sredzienski ES. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis preceding and following lung transplantation. *Ther Drug Monit* 1999;21(2):161–5.
22. Walsh KA, Davis GA, Hayes D Jr, Kuhn RJ, Weant KA, Flynn JD. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011;13(6):616–21.
23. Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, netilmicine, amikacine. 2011.
24. Jelassi ML, Benmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, Billaud EM. [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin]. *Thérapie* 2011;66(1):29–37.
25. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin. Infect. Dis*. 2009;49(3):325–7.

26. Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C. [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of teicoplanin]. *Therapie* 2011;66(1):45–50.
27. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 2008;46(2):201–11.
28. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(1):24–34.
29. Soulsby N, Greville H, Coulthard K, Doecke C. What is the best method for measuring renal function in adults and children with cystic fibrosis? *J. Cyst. Fibros.* 2010;9(2):124–9.
30. Hornum M, Iversen M, Steffensen I, Hovind P, Carlsen J, Andersen LW, et al. Rapid decline in <sup>51</sup>Cr-EDTA measured renal function during the first weeks following lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009;9(6):1420–6.
31. Hmiel SP, Beck AM, de la Morena MT, Sweet S. Progressive chronic kidney disease after pediatric lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005;5(7):1739–47.
32. O’Connell OJ, Plant WD, Plant BJ. Mechanisms of the rapid decline in glomerular filtration rate following lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Transplant.* 2010;10(4):954; author reply 955.
33. Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):2029–34.
34. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(2):481–508.
35. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J. Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):259–65.
36. Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010;89(7):864–72.
37. Costache V, Chavanon O, St Raymond C, Sessa C, Durand M, Duret J, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *Transplant. Proc.* 2009;41(2):687–91.

# **Partie 3**

Discussion générale

Nous avons vu que dans la mucoviscidose, des doses d'aminosides, et plus largement d'anti-infectieux, nettement supérieures aux Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) sont prescrites et administrées, et ces posologies font aujourd'hui consensus [9,116]. Malgré la place de plus en plus importante que prend la transplantation pulmonaire dans la prise en charge de cette maladie depuis ses débuts dans les années 1980 [68], aucune recommandation n'est émise quant aux doses à administrer après la greffe. Peu d'études en ont fait leur sujet, et elles étaient peu robustes notamment du fait d'un petit nombre de patients inclus [125,126]; elles ne se sont de plus intéressées qu'à la tobramycine alors que d'autres médicaments anti-infectieux sont utilisés. Notre étude menée au CHU de Grenoble, en recueillant les données du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) des patients transplantés pulmonaires pour mucoviscidose sur les 11 dernières années, apporte des arguments en faveur d'une diminution des doses de tobramycine chez ces patients.

La période choisie pour l'inclusion des résultats de notre étude a permis une certaine exhaustivité dans le recueil de données puisqu'elle coïncidait avec les débuts de l'informatisation au sein de notre CHU. Mais en raison de l'évolution des pratiques et des avancées dans le STP, cette période n'était pas aussi large pour tous les médicaments. En effet, le suivi thérapeutique des aminosides était déjà réalisé couramment dans notre établissement en 2002. En revanche, le dosage des antifongiques azolés n'a lui réellement débuté qu'en juillet 2009, ce qui réduit d'autant la période de recherche et le nombre de dosages recueillis pour ces molécules. De plus, cette classe thérapeutique est utilisée essentiellement après la transplantation, afin de traiter les infections fongiques comme les aspergilloses, beaucoup plus fréquentes chez les patients immunodéprimés. Ceci explique qu'aucun dosage d'antifongique n'ait été retrouvé avant transplantation. Enfin, le STP n'était pas effectué pour toutes les cures, puisque certaines étaient administrées à domicile

et non en hospitalisation. Les dosages n'étaient alors pas prescrits ou effectués, et s'ils l'étaient, les résultats n'ont pas pu être retrouvés lors de la recherche.

Notre étude n'a donc pu évaluer que la tobramycine. Grâce à son spectre d'activité couvrant *S. aureus* et *P. aeruginosa*, cet aminoside est un des antibiotiques les plus employés dans la mucoviscidose. C'est de plus un médicament à marge thérapeutique étroite, à la néphrotoxicité et à l'ototoxicité bien connues [127]. Son STP, par la prescription de concentrations résiduelles et maximales, est largement pratiqué par les médecins des services de soins de notre hôpital. Grâce à ces dosages régulièrement prescrits, nous avons pu recueillir de nombreuses données de concentrations sanguines. La créatininémie est également très souvent mesurée ; examen courant des analyses biologiques, elle est largement prescrite lors des visites de suivi ou des hospitalisations, et ce d'autant plus lorsque la fonction rénale est à surveiller (en post-greffe par exemple). Cela nous a permis recueillir un grand nombre de ces dosages, autorisant des tests statistiques solides.

Notre étude a donc mis en avant la dégradation progressive de la fonction rénale après la transplantation pulmonaire. Cela est montré d'abord par la diminution du taux de filtration glomérulaire après la greffe, estimé selon la formule de Cockcroft et Gault, qui était diminué de près de 40 % ( $p < 0,0001$ ). Puis l'analyse statistique des créatininémies selon un modèle mixte ajusté sur l'âge des patients a montré l'augmentation progressive et régulière de ces dernières indépendamment de l'âge des malades, et ce d'autant plus que le délai post-greffe augmentait ( $p < 0,0001$ ). La moyenne des créatinines sériques était ainsi plus que doublée un an après la greffe. Ces modifications sont très probablement dues à l'administration au long cours d'immunosuppresseurs, dont la néphrotoxicité est reconnue [85,86,128], mais qui sont pourtant nécessaires pour la prévention du rejet du greffon. Des

alternatives existent cependant pour réduire cette néphrotoxicité, grâce à l'emploi d'évérolimus et de doses réduites d'inhibiteur de calcineurine [84,88,129].

Cette variation de la fonction rénale n'est pas sans effet sur l'élimination des médicaments, et donc sur leur pharmacocinétique, comme par exemple la tobramycine, aminoside dont l'excrétion se fait essentiellement dans les urines. Pour appuyer cette hypothèse, nos résultats tendaient à montrer que la proportion de concentrations résiduelles supérieures aux valeurs cibles était plus élevée après la transplantation qu'avant ; cela pouvait être la marque d'une accumulation de la tobramycine dans l'organisme, en partie liée à la baisse de la clairance rénale, et cause d'une éventuelle néphro- et ototoxicité surajoutée. Les concentrations résiduelles, marqueurs de toxicité et reflet des capacités d'élimination des individus, permettent d'extrapoler de cette observation que les doses administrées en période post-greffe sont encore généralement trop élevées, même si nous avons constaté leur diminution ( $p = 0,001$ ).

Nous avons aussi observé, sans toutefois pouvoir le prouver, que la proportion de concentrations maximales de tobramycine conformes aux taux cibles était supérieure en post-greffe, alors qu'elles étaient plus souvent inférieures avant transplantation. Ces dernières peuvent plutôt être liées au volume de distribution, volume virtuel dans lequel est diluée la dose médicamenteuse. Plus souvent comprises dans les valeurs cibles après la transplantation qu'avant, et *a fortiori* malgré des doses administrées inférieures, ce volume de distribution aurait ainsi tendance à diminuer.

Cette interprétation de nos résultats permet donc d'envisager deux arguments pour la diminution des doses, en faveur d'une modification pharmacocinétique en période post-transplantation :

- d'abord l'inversion des proportions des concentrations résiduelles, que l'on peut expliquer par une modification de la fonction rénale, vraisemblablement due aux immunosuppresseurs,
- puis par l'évolution des concentrations maximales qui, en augmentant, tendent à se rapprocher des valeurs cibles, et marqueraient un volume de distribution en diminution.

La principale limite de notre étude est cependant due au caractère rétrospectif du recueil de données, dont la puissance est diminuée par l'hétérogénéité des pratiques des cliniciens en terme de STP. D'une part, les dosages sériques de médicaments ne sont pas prescrits systématiquement pour tous les patients et à chaque jour de cure, et d'autre part, un seul prélèvement est généralement prescrit par administration. Ces pratiques sont conformes aux recommandations, qui préconisent un seul dosage 48 heures après le début de la cure, à effectuer à nouveau en cas de résultat non conforme ou de changement de dose. Nous avons pu évoquer cet aspect de la prise en charge des patients, en recueillant un plus grand nombre de  $C_{Max}$  avant la transplantation, et plus de  $C_{Min}$  en post-greffe. Cela pouvait s'expliquer par l'objectif recherché du dosage. La concentration maximale est un marqueur d'efficacité contre les germes visés, et prouve que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont atteintes ; la concentration résiduelle est quant à elle un marqueur de toxicité et reflète les capacités éliminatoires de l'individu [115], donc la fonction rénale dans le cas des aminosides. La prescription d'un tel dosage permet alors au médecin de s'assurer que l'aminoside prescrit est correctement éliminé, et donc d'adapter la dose suivante. Même si l'AFSSaPS recommandait d'effectuer deux dosages de  $C_{Min}$  et  $C_{Max}$  par administration médicamenteuse dans la mucoviscidose [116], ces dosages ne sont pas



tous effectués en pratique, essentiellement pour des raisons d'organisation, de confort pour le malade et éventuellement de coût.

L'identification de ces limites nous a amenés à proposer la réalisation d'une étude observationnelle prospective multicentrique des patients atteints de mucoviscidose et potentiellement bénéficiaires d'une greffe pulmonaire. L'objectif principal serait d'évaluer l'impact de la transplantation pulmonaire sur la pharmacocinétique des anti-infectieux dans la mucoviscidose, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients. L'objectif serait d'augmenter la puissance de l'étude en incluant un plus grand nombre de patients, mais également en considérant un plus grand nombre d'anti-infectieux (aminosides, glycopeptides, fluoroquinolones et antifongiques). Les biais liés au patient seraient limités puisque ces derniers pourraient être appariés : la variabilité interindividuelle serait éliminée pour alors ne mettre en avant que la variabilité intra-individuelle. Enfin, les pratiques de STP seraient rendues homogènes grâce à des consignes de recueil validées et appliquées par tous les investigateurs, se basant sur un protocole précis. Un projet de protocole pour ce suivi prospectif, baptisé MUCOCIN<sup>9</sup> (pour MUCOVISCIDOSE et pharmacoCINétique), est proposé en Annexe 2.

Cette étude nécessiterait tout d'abord de conclure un partenariat avec les CRCM français, puis de recueillir le consentement des patients à inclure. Dans le cas où les 49 CRCM participeraient, cela représenterait environ 6 000 patients [1]. Le rapport de l'agence de la biomédecine sur les greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires pour 2011 permet de compter sur une centaine de greffes pulmonaires pour mucoviscidose par an [68], en considérant le fait que ce chiffre est en constante augmentation chaque année. Il pourrait être également pertinent de comparer l'évolution des paramètres pharmacocinétiques à ceux d'un groupe contrôle, composé de patients ni mucoviscidosiques ni greffés pulmonaires. La question se pose toutefois de l'inclusion de

ces patients « contrôle ». Ceux qui se voient prescrire des anti-infectieux tels que ceux administrés dans la mucoviscidose ont potentiellement un état clinique déjà nettement dégradé, et sont souvent hospitalisés pour des états infectieux sévères, les amenant parfois en réanimation. Chez ces patients, les paramètres pharmacocinétiques sont largement modifiés par rapport à la population générale [130], ce qui biaise toute comparaison.

Les patients devront ne pas avoir bénéficié de la transplantation pulmonaire à l'inclusion ; comme le délai avant l'indication de greffe, puis la greffe en elle-même, est tout-à-fait variable, il peut être pertinent de n'inclure que les patients déjà sur liste de greffe, ou dont les médecins responsables de leur suivi l'estiment proche, ou dont le VEMS est proche de 30%. L'inclusion des patients sur liste SU peut être envisageable, mais présente le risque d'un délai trop court et d'un état clinique biaisé, et donc de ne recueillir que trop peu de données pré-greffe.

Puis un STP précis et rigoureux devra être conduit chez les patients inclus à chaque cure d'anti-infectieux. À la base de notre étude, le STP consiste avant tout à interpréter la ou les concentrations sanguines mesurées afin d'orienter le clinicien dans sa prise en charge. Pour l'interprétation on a donc besoin de connaître de nombreuses données telles que des données cliniques, le délai entre l'administration et le prélèvement, les zones thérapeutiques de la population à laquelle appartient le patient, ainsi que les performances et les limites de la technique analytique employée. Les données cliniques essentielles concernent les pathologies associées ou l'état morbide et les données biométriques et biographiques telles que taille, poids, sexe et âge. En fonction du médicament étudié, d'autres données paracliniques peuvent être nécessaires, telles que la clairance de la créatinine par exemple. La concentration sanguine ou plasmatique d'un médicament pouvant varier grandement dans un court laps de temps, la connaissance précise des

horaires de prélèvement et d'administration du médicament mesuré est indispensable à l'interprétation des résultats [114,115].

Le recueil d'un grand nombre de concentrations sanguines, associées à tous les paramètres sus cités, doit donc ensuite permettre leur interprétation et le calcul des paramètres pharmacocinétiques par des modèles reconnus (nomogrammes ou estimation bayésienne) [115]. Les nomogrammes se présentent sous forme de tables (abaques) ou de graphes. Ils fournissent la posologie à administrer pour atteindre une exposition cible définie dans une pathologie donnée, en fonction d'une concentration à l'état stable ou d'une AUC. L'estimation bayésienne requiert quant à elle un modèle pharmacocinétique de population et la connaissance de quelques valeurs de concentration obtenues chez le patient traité pour une même administration, ainsi que, souvent, des caractéristiques individuelles (connues pour influencer significativement la pharmacocinétique), et permet ainsi d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels. L'estimation bayésienne se caractérise par des atouts majeurs comparés aux autres méthodes [115] :

- elle autorise la simulation des profils pharmacocinétiques prédits et donc l'inspection visuelle de la concordance entre profils prédits et concentrations observées ;
- elle estime simultanément tous les paramètres pharmacocinétiques du modèle et différentes variables d'exposition ;
- elle est caractérisée par une réelle souplesse dans le respect des temps de prélèvement, sous réserve que les temps exacts soient connus.

Cette approche est particulièrement intéressante pour prédire, dès les premières doses, les concentrations qui seront atteintes à l'état stable pour les médicaments à très longue demi-vie et pour estimer des paramètres difficilement accessibles à la mesure

( $C_{Max}$ , AUC, etc.). Elle est largement utilisée pour l'adaptation de posologie des aminosides, des glycopeptides, et plus récemment, des immunosuppresseurs [131,132].

Certains aspects de ce projet restent toutefois à déterminer de façon conjointe entre les équipes de pneumologie, de pharmacie clinique et de pharmacologie. Cela concerne notamment le nombre de sujets à inclure et les anti-infectieux qu'il est le plus pertinent d'étudier. Le(s) modèle(s) pharmacocinétique(s) de population à employer et le nombre de dosages par administration nécessaires pour calculer les paramètres pharmacocinétiques doivent également être précisés. Le plan d'analyse statistique devra aussi être défini.

Notre étude a donc mis en avant la nette dégradation de la fonction rénale après la transplantation chez les patients atteints de mucoviscidose. Même si des paramètres pharmacocinétiques précis n'ont pas pu être calculés, en raison d'une grande hétérogénéité dans les résultats recueillis, nous avons toutefois pu suggérer une possible accumulation de tobramycine chez ces patients à la fonction rénale diminuée, soulignant la nécessité d'une diminution des doses en post-greffe. Cela incite donc à la mise en place d'un suivi prospectif multicentrique visant à optimiser la prise en charge des patients mucoviscidosiques greffés, le projet MUCOCIN'.

**TITRE : Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose : est-il nécessaire d'adapter les posologies d'anti-infectieux après la greffe ?**

CONCLUSION

En affectant le fonctionnement de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), la mucoviscidose entraîne la surproduction d'un mucus épais et visqueux dans l'appareil respiratoire. Ce milieu protecteur est alors propice à la colonisation bactérienne par des germes souvent résistants, comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa*. Du fait de la physiopathologie, les données de distribution et d'élimination des médicaments observées dans la population générale ne sont pas transposables aux patients atteints de mucoviscidose. Ces particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques justifient alors l'emploi de doses d'anti-infectieux nettement supérieures à celles recommandées par les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP). À cause de l'inflammation constante et des infections répétées, le Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS) diminue inexorablement au cours de la vie des malades, et nécessite une transplantation pulmonaire lorsqu'il devient inférieur à 30 %. Cette dernière améliore alors la fonction respiratoire et la qualité de vie, mais ne guérit pas, et le patient est toujours exposé à de possibles infections. Des cures d'anti-infectieux, prophylactiques ou curatives, sont donc toujours effectuées après transplantation, et, en l'absence de recommandations, les posologies utilisées avant la greffe sont conservées. Des études ont toutefois mis en évidence la modification de la plupart des paramètres pharmacocinétiques après transplantation. Cette étude avait pour but de rechercher des arguments en faveur d'une diminution des doses d'anti-infectieux dans ce contexte.

Les dossiers des patients atteints de mucoviscidose et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2012 ont donc été analysés de manière rétrospective. Les créatinines sériques, ainsi que les dosages d'anti-infectieux effectués au CHU de Grenoble dans le cadre du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP), ont été recueillis, et chaque résultat a été interprété en fonction de seuils recommandés. Pour chaque dosage, des données de poids, taille, de dose administrée, de créatininémie et de délai post-greffe le cas échéant ont également été recueillies.

Nous avons montré une diminution significative de la fonction rénale après la greffe, indépendamment de l'âge et d'autant plus importante que le délai post-greffe augmentait ( $p < 0,0001$ ). Cette altération de la fonction rénale, très probablement due à l'administration au long cours des immunosuppresseurs, a pour effet de ralentir l'élimination des aminosides. De fait, les données du STP de la tobramycine suggéraient, après la greffe, une plus grande proportion de concentrations résiduelles supérieures aux taux cibles recommandés. Cette accumulation pourrait être à l'origine d'une néphrotoxicité surajoutée. Même si les doses de tobramycine administrées en post-greffe semblaient moins importantes qu'en pré-greffe ( $p = 0,001$ ), ces résultats laissent à penser qu'elles restaient toutefois trop élevées.

Le caractère rétrospectif de l'étude et l'hétérogénéité des pratiques de STP mise en évidence ne nous ont pas permis de calculer les principaux paramètres pharmacocinétiques, ni d'étudier d'autres anti-infectieux que la tobramycine, par manque de dosages effectués. Ces résultats ont donc toutefois mis en avant l'importance d'un STP rigoureux dans cette population de malades pour lesquels la variabilité interindividuelle est très importante. Nous avons donc proposé un projet d'étude observationnelle prospective multicentrique du STP des patients atteints de mucoviscidose, baptisé MUCOCIN'. Cette étude aurait pour but de recueillir, pour chaque cure d'anti-infectieux en pré- et post-greffe, les doses et horaires précis d'administration, les horaires de prélèvement ainsi que d'autres paramètres (poids, taille, délai après la greffe, créatininémie). Une analyse bayésienne selon un modèle à un compartiment permettrait le calcul des principaux paramètres pharmacocinétiques, qui seraient comparés avant et après transplantation avec appariement des patients. Une optimisation de la prise en charge thérapeutique de cette population particulière de patients pourrait ainsi en découler.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/5/2013

LE DOYEN,



Professeur Christophe RIBUOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Pr Jean CALOP  
Pôle Pharmacie  
Pav. Moidieu CHU de Grenoble  
38700 La TRONCHE

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Calop', written over the printed name and affiliation.

Professeur Jean CALOP

## Bibliographie

---

1. Vaincre la mucoviscidose, INED. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2010. 2012.
2. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59(1):152–4.
3. Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999;354(9190):1591–3.
4. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995;109(2):224–234; discussion 234–235.
5. Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, et al. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2007;26(12):879–86.
6. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013;2013:430209.
7. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm. World Sci. Pws* 1998;20(4):149–60.
8. Groot R de, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin. Pharmacokinet.* 1987;13(4):228–53.
9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Société française de pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. 2002.
10. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009;373(9678):1891–904.
11. Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont J-P, et al. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Med Chir Pédiatrie* 2002;4-060-P-10.
12. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.* 1998;132(4):589–95.
13. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61(7):627–35.

14. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979;1(8114):472–4.
15. Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, et al. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest* 2000;118(6):1591–7.
16. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. 2009.
17. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine Thérapeutique pédiatrique* 8(3):126–34.
18. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73(7):1251–4.
19. Welsh MJ. The path of discovery in understanding the biology of cystic fibrosis and approaches to therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(8 Suppl):S97–105.
20. Rosenstein BJ. Nonclassic cystic fibrosis: a clinical conundrum. *Pediatr. Pulmonol.* 2003;36(1):10–2.
21. Vaincre la mucoviscidose, INED. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2005. 2007.
22. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006;20(3):531–46.
23. Chrysostalis A, Hubert D, Coste J, Kanaan R, Burgel P-R, Desmazes-Dufeu N, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *J. Hepatol.* 2011;55(6):1377–82.
24. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.* 2004;3(4):209–22.
25. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118(2):434–9.
26. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(9):1346–53.
27. Lyon A, Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2002;3(3):236–40.



28. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2000;16(4):749–67.
29. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest* 2009;136(6):1554–60.
30. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2010;137(1):171–6.
31. Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(11):1211–20.
32. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2005;26(1):153–61.
33. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2007;151(2):134–139, 139.e1.
34. Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007;42(6):525–32.
35. Munck A, Sahler C, Briard ML, Vidailhet M, Farriaux JP. Le programme français de dépistage néonatal systématique dans la mucoviscidose : résultats et interrogations sur un million de tests. *Immuno-Anal. Biol. Spécialisée* 2005;20(4):228–33.
36. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Le bilan du dépistage de la mucoviscidose. Consulté le 18 février 2013. [http://www.afdphe.org/ewb\\_pages/s/savoir\\_plus\\_173.php](http://www.afdphe.org/ewb_pages/s/savoir_plus_173.php)
37. Vaincre la mucoviscidose - Chiffres clés. Consulté le 19 février 2013. [http://www.vaincrelamuco.org/ewb\\_pages/p/presse.php](http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/p/presse.php)
38. Des Georges M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F. Les bases moléculaires de la mucoviscidose en France : Plus de 300 mutations et 506 génotypes différents sont en cause. *Médecine Sci.* 1998;14(12):1413–21.
39. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361(9370):1671–6.

40. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2010;303(23):2386–92.
41. Wilmott RW, Tyson SL, Matthew DJ. Cystic fibrosis survival rates. The influences of allergy and *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Dis. Child.* 1960 1985;139(7):669–71.
42. Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176(10):957–69.
43. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 1999;88(1):38–41.
44. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. *J. Pediatr.* 1995;126(4):515–23.
45. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J. Pediatr.* 2002;140(3):299–305.
46. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(1):23–30.
47. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Høiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987;19(6):831–8.
48. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* 2002;20(3):658–64.
49. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1510–6.
50. Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. *Pharmacol. Ther.* 2008;117(3):393–405.
51. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Campbell P, Marshall BC. Heterogeneity of treatment response to azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172(8):1008–12.

52. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 2010;303(17):1707–15.
53. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2003;37 Suppl 3:S225–264.
54. Ferrin M, Zuckerman JB, Meagher A, Blumberg EA. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002;33(3):221–3.
55. Betton D, Gairard-Dory A-C, Kessler R, Jehl F, Rosner V, Weitzenblum E, et al. Use of linezolid for the treatment of lung infections in adults with cystic fibrosis. *Rev. Pneumol. Clin.* 2006;62(6 Pt 1):374–8.
56. Serisier DJ, Jones G, Carroll M. Eradication of pulmonary methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.* 2004;3(1):61.
57. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;168(8):918–51.
58. Smyth A, Tan KH-V, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9459):573–8.
59. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* 2012;2:CD002009.
60. Croes S, Koop AH, van Gils SA, Neef C. Efficacy, nephrotoxicity and ototoxicity of aminoglycosides, mathematically modelled for modelling-supported therapeutic drug monitoring. *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.* 2012;45(1-2):90–100.
61. Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* 2012;3:CD001917.
62. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.* 2002;1(2):51–75.

63. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002;35(3):246–59.
64. Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* 2012;8:CD006751.
65. Wolfenden LL, Judd SE, Shah R, Sanyal R, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D and bone health in adults with cystic fibrosis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2008;69(3):374–81.
66. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev. Online* 2012;4:CD007298.
67. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149(6):1601–7.
68. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France - Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire Consulté le 28 février 2013. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
69. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2006;25(7):745–55.
70. Olland A, Falcoz P-E, Kessler R, Massard G. Should cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex be listed for lung transplantation? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011;13(6):631–4.
71. Murthy SC, Nowicki ER, Mason DP, Budev MM, Nunez AI, Thuita L, et al. Pretransplant gastroesophageal reflux compromises early outcomes after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011;142(1):47–52.e3.
72. Mendez BM, Davis CS, Weber C, Joehl RJ, Fisichella PM. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am. J. Surg.* 2012;204(5):e21–26.
73. D'Journo X, Gariboldi V, Trousse D, Grisoli D, Gaillat F, Doddoli C, et al. Techniques de transplantation bipulmonaires. *Tech. Chir. - Thorax* 2011;42-440-C:1–15.
74. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951–6.

75. Inci I, Stanimirov O, Benden C, Kestenholz P, Hofer M, Boehler A, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* 2012;41(2):435–40.
76. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2012;31(10):1073–86.
77. Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J. Hosp. Infect.* 2004;56(4):277–82.
78. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2007;26(9):890–7.
79. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, Singer LG, Waddell TK, Hutcheon MA, et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than Burkholderia cepacia, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2007;26(8):834–8.
80. Malouf MA, Chhajed PN, Hopkins P, Plit M, Turner J, Glanville AR. Anti-viral prophylaxis reduces the incidence of lymphoproliferative disease in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2002;21(5):547–54.
81. Wiederrecht G, Lam E, Hung S, Martin M, Sigal N. The mechanism of action of FK-506 and cyclosporin A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993;696:9–19.
82. Fan Y, Xiao Y-B, Weng Y-G. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: a meta-analysis. *Transplant. Proc.* 2009;41(5):1821–4.
83. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2005;24(5):517–25.
84. Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010;89(7):864–72.

85. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(10):931–40.
86. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. Cjasn* 2009;4(2):481–508.
87. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin. Transplant.* 2008;22(1):1–15.
88. Audard V. Replacing calcineurin inhibitors with proliferation signal inhibitors after kidney transplantation: indications, results, and disadvantages. *Néphrologie Thérapeutique* 2009;5 Suppl 6:S395–399.
89. Spino M. Pharmacokinetics of drugs in cystic fibrosis. *Clin. Rev. Allergy* 1991;9(1-2):169–210.
90. Spino M, Chai RP, Isles AF, Thiessen JJ, Tesoro A, Gold R, et al. Cloxacillin absorption and disposition in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1984;105(5):829–35.
91. Lee CKK, Boyle MP, Diener-West M, Brass-Ernst L, Noschese M, Zeitlin PL. Levofloxacin pharmacokinetics in adult cystic fibrosis. *Chest* 2007;131(3):796–802.
92. Beringer P, Huynh KMT, Kriengkauykiat J, Bi L, Hoem N, Louie S, et al. Absolute bioavailability and intracellular pharmacokinetics of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(12):5013–7.
93. Leeder JS, Spino M, Isles AF, Tesoro AM, Gold R, MacLeod SM. Ceftazidime disposition in acute and stable cystic fibrosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984;36(3):355–62.
94. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Hüttner SJ, Drusano GL, Kinzig M, Holzgrabe U, et al. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(3):1275–82.
95. Bosso JA, Townsend PL, Herbst JJ, Matsen JM. Pharmacokinetics and dosage requirements of netilmicin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;28(6):829–31.
96. Horrevorts AM, Driessen OM, Michel MF, Kerrebijn KF. Pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Aminoglycoside antibiotics. *Chest* 1988;94(2 Suppl):120S–125S.
97. Campbell D, Thomson AH, Stack B. Population pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Ther. Drug Monit.* 1999;21(3):281–8.

98. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, et al. Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Française Pédiatrie* 2000;7(5):519–28.
99. Autret E, Marchand S, Breteau M, Grenier B. Pharmacokinetics of amikacin in cystic fibrosis: a study of bronchial diffusion. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986;31(1):79–83.
100. Bulitta JB, Kinzig M, Landersdorfer CB, Holzgrabe U, Stephan U, Sörgel F. Comparable population pharmacokinetics and pharmacodynamic breakpoints of cefpirome in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55(6):2927–36.
101. Hamelin BA, Moore N, Knupp CA, Ruel M, Vallée F, LeBel M. Cefepime pharmacokinetics in cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 1993;13(5):465–70.
102. Kearns GL, Mallory GB Jr, Crom WR, Evans WE. Enhanced hepatic drug clearance in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1990;117(6):972–9.
103. De Groot R, Hack BD, Weber A, Chaffin D, Ramsey B, Smith AL. Pharmacokinetics of ticarcillin in patients with cystic fibrosis: a controlled prospective study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990;47(1):73–8.
104. Christensson BA, Ljungberg B, Eriksson L, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 1998;17(12):873–6.
105. Hedman A, Alván G, Strandvik B, Arvidsson A. Increased renal clearance of cefsulodin due to higher glomerular filtration rate in cystic fibrosis. *Clin. Pharmacokinet.* 1990;18(2):168–75.
106. Hedman A, Adan-Abdi Y, Alvan G, Strandvik B, Arvidsson A. Influence of the glomerular filtration rate on renal clearance of ceftazidime in cystic fibrosis. *Clin. Pharmacokinet.* 1988;15(1):57–65.
107. Bulitta JB, Duffull SB, Landersdorfer CB, Kinzig M, Holzgrabe U, Stephan U, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamic profile of carumonam in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;65(2):130–41.
108. Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in the kidney. *An. Acad. Bras. Ciências* 2000;72(3):399–406.
109. MacDonald NE, Anas NG, Peterson RG, Schwartz RH, Brooks JG, Powell KR. Renal clearance of gentamicin in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1983;103(6):985–90.

110. Levy J, Smith AL, Koup JR, Williams-Warren J, Ramsey B. Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. *J. Pediatr.* 1984;105(1):117–24.
111. Kearns GL, Crom WR, Karlson KH Jr, Mallory GB Jr, Evans WE. Hepatic drug clearance in patients with mild cystic fibrosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996;59(5):529–40.
112. Prescott WA Jr, Nagel JL. Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):95–108.
113. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Kuhn RJ, Davis GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult patient with cystic fibrosis. *Am. J. Heal.-Syst. Pharm. Ajhp Off. J. Am. Soc. Heal.-Syst. Pharm.* 2011;68(4):319–22.
114. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001;52 Suppl 1:5S–10S.
115. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique : Pour l’adaptation de posologie des médicaments. Elsevier; 2004.
116. Afssaps. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, netilmicine, amikacine. 2011.
117. Jelassi ML, Benlmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, Billaud EM. [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin]. *Thérapie* 2011;66(1):29–37.
118. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;49(3):325–7.
119. Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of teicoplanin. *Thérapie* 2011;66(1):45–50.
120. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2008;46(2):201–11.
121. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(1):24–34.
122. Berge M, Guillemain R, Boussaud V, Pham M-H, Chevalier P, Batisse A, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.* 2009;11(3):211–9.



123. Kiser TH, Fish DN, Zamora MR. Evaluation of valganciclovir pharmacokinetics in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2012;31(2):159–66.
124. Snell GI, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Skiba M, Rutherford DM, Kong DC, et al. Pharmacokinetic assessment of oral ganciclovir in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000;45(4):511–6.
125. Dupuis RE, Sredzienski ES. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis preceding and following lung transplantation. *Ther. Drug Monit.* 1999;21(2):161–5.
126. Walsh KA, Davis GA, Hayes D Jr, Kuhn RJ, Weant KA, Flynn JD. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *Transpl. Infect. Dis. Off. J. Transplant. Soc.* 2011;13(6):616–21.
127. Rougier F, Claude D, Maurin M, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* 2004;4(2):153–62.
128. O’Connell OJ, Plant WD, Plant BJ. Mechanisms of the rapid decline in glomerular filtration rate following lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2010;10(4):954; author reply 955.
129. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 2012;31(3):259–65.
130. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012;141(5):1327–36.
131. Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin. Pharmacokinet.* 2012;51(3):175–86.
132. De Winter BCM, Monchaud C, Prémaud A, Pison C, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, et al. Bayesian estimation of mycophenolate mofetil in lung transplantation, using a population pharmacokinetic model developed in kidney and lung transplant recipients. *Clin. Pharmacokinet.* 2012;51(1):29–39.

## Annexe 1 : Analyse d'un traitement courant de la mucoviscidose avant transplantation pulmonaire

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Posologie	Indication(s)
<b>Amélioration de la fonction respiratoire</b>			
<b>Colistine</b>	Colimycine®, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	2 millions d'unités une fois par jour	Traitement de l'infection pulmonaire à <i>P. aeruginosa</i>
<b>Budésonide/Formotérol</b>	Symbicort® Turbuhaler 400/12 µg/dose, poudre pour inhalation	2 bouffées matin et soir	Association d'un corticoïde et d'un bêta-2-mimétique de longue durée d'action, traitement au long cours visant à améliorer la capacité respiratoire et la qualité de vie du patient
<b>Dornase alfa</b>	Pulmozyme®, solution pour inhalation par nébuliseur	1 ampoule par jour	Mucolytique indiqué dans le traitement de l'encombrement bronchique de la mucoviscidose
<b>Montelukast</b>	Singulair®, comprimé à 10 mg	1 par jour	Anti-leucotriène à effet anti-inflammatoire, améliorant la fonction respiratoire
<b>Terbutaline</b>	Bricanyl® Turbuhaler 500 µg/dose, poudre pour inhalation	A la demande	Bronchodilatateur bêta-2-mimétique de courte durée d'action, soulageant rapidement une difficulté respiratoire
<b>Salbutamol</b>	Airomir® autohaler 100 µg, suspension pour inhalation en flacon pressurisé	2 à 3 fois par jour, à la demande	Bronchodilatateur bêta-2-mimétique de courte durée d'action, soulageant rapidement une difficulté respiratoire en cas d'exacerbation
<b>Prise en charge de l'exacerbation</b>			
<b>Voriconazole</b>	VFend®, comprimé à 200 mg	1 comprimé matin et soir	Traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique
<b>Ceftazidime</b>	Fortum® injectable	5 g/12 heures en continu pendant 14 j	
<b>Tobramycine</b>	Nebcine® injectable	500 mg/j sur 30 min pendant 14 j	Traitement ponctuel de l'exacerbation pulmonaire à <i>P. aeruginosa</i>
<b>Acide tranexamique</b>	Exacyl®, solution buvable en ampoule de 1 g	1 ampoule après chaque hémoptysie, maximum 4 par jour	Traitement des hémoptysies éventuelles, induites par la toux
<b>Thiocolchicoside</b>	Miorel® Gé, gélule de 4 mg	2 comprimés matin et soir	Traitement des douleurs costales induites par la toux
<b>Paracétamol</b>	Doliprane® 1 g	1 comprimé 3 fois par jour	Douleurs et fièvre
<b>Ibuprofène</b>	Advil® 200 mg	1 comprimé 2 fois par jour	En cas de douleurs persistantes
<b>Prise en charge des carences nutritionnelles et vitaminiques</b>			
<b>Pancréatine (association d'enzymes pancréatiques)</b>	Créon® 25 000 unités, granulés gastrorésistants	12 gélules par jour à répartir en 5 prises, pendant les repas	Insuffisance pancréatique exocrine de la mucoviscidose
<b>Acide ursodésoxycholique</b>	Delursan®, Comprimé à 250 mg	2 comprimés la matin et 1 le soir	Acide biliaire naturel indiqué dans le traitement de la cholestase hépatique chronique de la mucoviscidose
<b>Oméprazole</b>	Mopral® 20 mg	1 par jour	Reflux gastro-oesophagien
<b>Rétinol (vitamine A)</b>	A 313®, 50 000 unités par capsule molle	1 par semaine	Carence en vitamine A
<b>Tocophérol alfa (vitamine E)</b>	Toco®, 500 mg par capsule molle	1 par jour	Carence en vitamine E
<b>Carbonate de calcium + Colécalciférol (vitamine D)</b>	Cacit Vit D3®, 500 mg/440 UI par comprimé	1 par jour	Carence vitamino-D-calcique
<b>Colécalciférol (vitamine D)</b>	Uvedose® 100 000 UI, solution buvable en ampoule	1 ampoule par mois	Carence en vitamine D
<b>Magnésium + Pyridoxine (vitamine B6)</b>	Magné B6®, 48/5 mg par comprimé	2 comprimés par jour	Carence en magnésium et en vitamine B6
<b>Autres traitements courants</b>			
<b>Alprazolam</b>	Xanax® 0,25 mg	1 comprimé par jour	Traitement de l'anxiété

# **Protocole d'étude MUCOCIN'**

**Impact de la transplantation pulmonaire sur la  
pharmacocinétique des anti-infectieux dans la mucoviscidose  
(MUCOCIN')**

**INVESTIGATEUR PRINCIPAL DU PROJET :**

**CHU de Grenoble**

## **PROJET DE RECHERCHE**

### **RESUME**

#### **Introduction (Intérêt - Originalité)**

L'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, secondaire à l'inflammation et à l'infection bronchiques, apparaît dès le plus jeune âge et évolue par poussées lors des surinfections bronchiques [1]. La prise en charge repose principalement sur la kinésithérapie respiratoire et une antibiothérapie adaptée [2]. L'administration d'anti-infectieux fait donc partie intégrante de la prise en charge de ces patients. La physiologie de cette pathologie rend différentes la distribution et l'élimination des médicaments par rapport à celles de la population générale [3,4] : les paramètres pharmacocinétiques sont largement modifiés, ce qui justifie des doses d'anti-infectieux nettement supérieures à celles recommandées par l'AMM de ces médicaments [2].

La greffe pulmonaire est indiquée lorsque le VEMS devient inférieur à 30% [5]. Elle améliore la fonction respiratoire et la qualité de vie du malade mais ne le guérit pas [6,7], et le risque infectieux reste bien présent, le patient recevant désormais un traitement immunosuppresseur. C'est pourquoi des cures d'antibiotiques ou d'autres anti-infectieux comme des antifongiques, en traitement prophylactique ou curatif, sont effectuées encore en post-greffe.

Il n'y a pas de recommandations concernant les doses à administrer dans ce contexte particulier, et on conserve alors les posologies utilisées avant la greffe. Cependant des études ont mis en évidence la modification de la plupart des paramètres pharmacocinétiques après la greffe [8,9] ; mais elles sont rares, et peu robustes car n'incluant que peu de patients.

Est-il dès lors réellement nécessaire de conserver des posologies d'anti-infectieux élevées chez ces patients, pour lesquels on redoute de surcroît la néphrotoxicité venant s'ajouter à celle du traitement immunosuppresseur ? Quelle est l'influence de la transplantation pulmonaire sur la pharmacocinétique des anti-infectieux dans cette population de patients ? À partir de l'évaluation de l'impact potentiel de ces modifications, peut-on proposer des recommandations de prise en charge afin d'optimiser le traitement ?

#### **Objectif principal :**

Evaluer l'impact de la transplantation pulmonaire sur la pharmacocinétique des médicaments anti-infectieux.

#### **Objectif(s) secondaire(s) :**

1. Evaluer la durée post-transplantation pendant laquelle ces différences sont significatives
2. Évaluer l'impact de la fonction rénale des patients sur la pharmacocinétique des antibiotiques

### **Critères de jugement principal :**

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints de mucoviscidose avant et après la transplantation pulmonaire.

### **Critères de jugement secondaire(s)**

1. Analyse de l'évolution de ces paramètres par rapport au délai après greffe
2. Comparaison des estimations du taux de filtration glomérulaire avant et après greffe et étude de leur influence sur les taux sanguins d'anti-infectieux

### **Population cible (nombre total de sujets)**

*Critères d'inclusion :*

- Age > 18ans
- Patient suivi dans un CRCM
- Patient présentant une des pathologies chroniques suivantes : mucoviscidose
- Patient n'ayant pas bénéficié d'une transplantation pulmonaire au moment de l'inclusion

*Nombre total de sujets :* le nombre total de sujets à inclure reste à déterminer, mais il faut compter sur une centaine de greffes pulmonaires pour mucoviscidose par an (96 en 2011), sur un peu moins de 6000 patients suivis dans les CRCM français (5758 en 2010).

### **Méthodologie**

Etude observationnelle prospective contrôlée multicentrique.

### **Traitement des données**

Les cahiers d'observation seront remplis et signés par l'investigateur de chaque centre.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage au strict respect du protocole expérimental, des « Bonnes Pratiques Cliniques » et de la législation en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le coordonnateur. Un monitoring des données sera effectué sur toutes les données par un Attaché de Recherche Clinique. Il portera sur 10% des cahiers d'observation tirés au sort. Un compte-rendu de monitoring sera rédigé et conservé dans le dossier d'étude.

**Implication du C.I.C. prévue :**                    **oui**                     **non**

**Si oui, précisez :**

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> <b>Mise en place du protocole</b> | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Monitoring</b>            |
| <input type="checkbox"/> <b>Utilisation des locaux du CIC</b>         | <input checked="" type="checkbox"/> <b>Analyses statistiques</b> |

**Résultats attendus :**

Nous espérons d'abord, comme les études précédemment publiées, montrer une modification de la pharmacocinétique des différents anti-infectieux administrés chez les patients atteints de mucoviscidose après la transplantation pulmonaire. La durée de l'étude, et le recueil de données au cours du temps pour chaque patient, permettront de déterminer si ces modifications sont constantes.

Nous souhaitons de plus évaluer l'impact de la fonction rénale sur ces modifications, puisque nous prenons pour hypothèse que les immunosuppresseurs contribuent à sa dégradation et donc au ralentissement de l'élimination des médicaments.

L'analyse des résultats permettrait alors d'établir des recommandations d'adaptation posologique des principaux traitements anti-infectieux dans la mucoviscidose, après transplantation pulmonaire.

## DETAIL DU PROJET

### SOMMAIRE

I. JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....	VI
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	VIII
III. PLAN EXPERIMENTAL .....	VIII
IV. CARACTERISTIQUES DES SUJETS .....	X
V. VARIABLES MESUREES ET METHODES DE MESURES .....	XI
VI. RECUEIL ET GESTION DES DONNEES : CAHIER D'OBSERVATION – CONTROLE QUALITE .....	XI
VII. COLLECTIONS D'ECHANTILLONS.....	XI
VIII. ANALYSES STATISTIQUES .....	XII
IX. CALENDRIER .....	XII
X. ASPECTS MATERIELS ET LEGAUX .....	XII
XI. EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S).....	XII
XII. ARRET PREMATURE DE LA RECHERCHE.....	XII
XIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	XII
XIV. PUBLICATIONS DE L'EQUIPE AFFERENTES AU SUJET .....	XV

## I. Justification de l'étude

La mucoviscidose est la pathologie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne aujourd'hui, touchant environ 6000 patients en France en 2010 [10]. Sa conséquence principale en est la production d'un mucus épais et visqueux au niveau de l'appareil respiratoire, propice à la colonisation et aux infections. Les germes les plus fréquemment impliqués sont, par ordre chronologique d'apparition dans la vie du malade, *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*, puis *Pseudomonas aeruginosa* [2].

La société française de pédiatrie, dans une conférence de consensus en 2002 [2], reconnaît que la plupart des antibiotiques sont utilisés à des posologies hors AMM dans la mucoviscidose, et restent mal définies. Contre *S. aureus*, par voie intraveineuse, elle propose par exemple l'amikacine à la dose de 20 à 30 mg/kg/j (7,5 mg/kg dans l'AMM), l'oxacilline à 300 mg/kg/j (au lieu de 50 mg/kg/j), la teicoplanine à 20 mg/kg/j (400 mg/j selon l'AMM) ou encore la tobramycine de 8 à 10 mg/kg/j (3 mg/kg/j voire jusqu'à 5 mg/kg/j). Contre *P. aeruginosa*, les recommandations sont les mêmes et les doses similaires. La littérature conforte cette position. L'étude de Mann rapporte des doses supérieures à l'AMM pour 63% des cures de tobramycine et pour 71% des cures de gentamicine [11]. Des doses de céfépime à 100 mg/kg/j et de tobramycine à 12 mg/kg/j sont également décrites contre une infection à *P. aeruginosa* dans le case-report de Hayes [12]. Des études récentes proposent néanmoins de réduire le nombre de prises, notamment pour les aminosides, à 2 injections par jour [13] ou même à 1 injection par jour [14–16] ; cette dernière serait moins néphrotoxique chez les enfants.

La nécessité d'augmenter les doses d'anti-infectieux chez les patients atteints de mucoviscidose est due à deux facteurs. D'abord, la présence d'un mucus épais et visqueux au niveau de l'arbre respiratoire rend difficile l'accès aux antibiotiques ; de plus, ce mucus héberge de nombreux germes infectieux qui sont alors comme « enkystés » au sein de ce mucus, en formant un biofilm les protégeant des anti-infectieux. Enfin, la plupart des germes colonisateurs ont des CMI élevées, nécessitant des doses élevées d'antibiotiques [17].

Cette première nécessité pharmacodynamique s'associe à une autre d'ordre pharmacocinétique (PK). Les nombreuses études publiées sur la pharmacocinétique des médicaments chez le patient atteint de mucoviscidose s'accordent à dire que cette dernière est très largement modifiée par rapport au patient sain [4,18,19]. Le volume de distribution et la clairance plasmatique sont largement augmentés, surtout pour les antibiotiques hydrophiles comme les aminosides et les bêta-lactamines [4,18]. De nombreux articles ont comparé la pharmacocinétique des antibiotiques chez les patients malades de mucoviscidose par rapport à celle des patients sains : pour la ceftazidime [20], pour le carumonam [21], pour la ceftazidime [22], pour la pipéracilline [23], qui sont tous des bêta-lactamines, les résultats sont plutôt concordants et mènent tous à des modifications importantes de la PK. Pour le méropénème, seule la demi-vie était significativement plus courte dans la mucoviscidose [24]. Ce n'est cependant pas le cas pour toutes les classes d'antibiotiques : pour les fluoroquinolones dont la lévofloxacine [25], les principales variables pharmacocinétiques étaient identiques entre les



patients mucoviscidosiques et les patients sains, et seul le TMax était supérieur en cas de mucoviscidose. De même pour le linézolide [26], il n'était pas noté de différence significative sur la demi-vie, le volume de distribution et la clairance totale chez les patients mucoviscidosiques.

De nombreuses publications traitent de la pharmacocinétique des aminosides dans la mucoviscidose [27–33], ou encore de l'adaptation posologique à appliquer dans cette population de patients [11,29,33], c'est-à-dire augmenter largement les doses pour atteindre une concentration sanguine supérieure à la CMI du germe pendant suffisamment de temps.

Pour faire face à ces infections récurrentes ainsi qu'aux difficultés respiratoires croissantes, le seul traitement possible et reconnu de la mucoviscidose est la transplantation pulmonaire [6,34]. L'étude d'Inci [35] prouve que la survie des patients a même nettement augmenté, puisqu'elle est passée de 60% de survie à 5 ans avant l'an 2000 à 78% depuis 2000. Après transplantation, ces patients restent toutefois susceptibles de développer des infections bactériennes, notamment à *P. aeruginosa* [36].

Les aminosides et les bêta-lactamines, et dans une moindre mesure les fluoroquinolones, sont largement utilisés chez les patients mucoviscidosiques avant transplantation dans la prise en charge des exacerbations broncho-pulmonaires. Ces antibiotiques sont donc également employés après transplantation, soit dans un but prophylactique directement après transplantation, soit dans un but curatif d'infections à bactéries Gram négatif [37].

Bien qu'il n'y ait pas d'étude ou de recommandations sur les doses d'antibiotiques à administrer après transplantation pulmonaire, deux publications ont toutefois mis en évidence des différences dans les paramètres pharmacocinétiques chez les patients mucoviscidosiques avant et après transplantation [8,9]. Dans l'étude de Dupuis [8], il est montré que les paramètres pharmacocinétiques étudiés changent significativement après transplantation et ne concordent plus avec ceux des patients avant transplantation ; de plus ce changement n'est pas éphémère car il persiste au-delà de la première année post-greffe. Pour Walsh [9], la conclusion est sensiblement différente : après transplantation, certains paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution) revenaient à des valeurs similaires à celles pré-greffe à partir de 6 semaines post-greffe ; d'autres (constante d'élimination, demi-vie) ne revenaient pas aux valeurs pré-greffe. Walsh a également étudié d'autres marqueurs ou facteurs ayant pu influencer sur ces modifications de PK, comme les interactions médicamenteuses potentielles chez les patients et le suivi de la fonction rénale via la clairance à la créatinine.

## II. Objectifs de l'étude

### Objectif principal :

Evaluer l'impact de la transplantation pulmonaire sur la pharmacocinétique des médicaments anti-infectieux.

### Objectif(s) secondaire(s) :

3. Evaluer la durée post-transplantation pendant laquelle ces différences sont significatives
4. Évaluer l'impact de la fonction rénale des patients sur la pharmacocinétique des antibiotiques

### Critères de jugement principal :

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints de mucoviscidose avant et après la transplantation pulmonaire.

### Critères de jugement secondaire(s)

3. Analyse de l'évolution de ces paramètres par rapport au délai après greffe
4. Comparaison des estimations du taux de filtration glomérulaire avant et après greffe et étude de leur influence sur les taux sanguins d'anti-infectieux

## III. Plan expérimental

### a. Type de recherche

- Recherche biomédicale –  Soins courants –  Observationnelle –  Sur données –  
 Collection biologique

### b. Objet de la recherche :

- Médicament –  Dispositif médicaux implantable actif –  
 Dispositif médicaux de diagnostic in vitro –  Dispositif médicaux autres –  
 Thérapie cellulaire –  Thérapie génique –  Thérapeutique chirurgicale –  Imagerie  
–  
 Radiothérapie –  Aliments –  Nutrition –  Autre

### c. Nature de la Recherche :

- Pharmacologie –  Thérapeutique –  Pronostique –  Diagnostique –  Physiologie  
–  
 Physiopathologie –  Prévention –  Dépistage –  Génétique –  Épidémiologie –  
 Autres

Si thérapeutique préciser la phase :

**d. Projet Multicentrique :**

oui  non

Si oui, précisez les participants : CRCM français partenaires de l'étude

**e. Projet Multidisciplinaire :**

oui  non

Si oui, quelles disciplines : pharmacie clinique, pharmacologie, pneumologie, infectiologie

**f. Randomisation :**

oui  non

Si oui justifier : NA

**g. Méthodes de mise en insu :**

oui  non

Si oui détailler : NA

**h. Organisation générale de l'étude :**

Les patients atteints de mucoviscidose, suivis par les 49 CRCM français, et n'ayant pas encore bénéficié d'une transplantation pulmonaire, pourront être inclus dans le suivi prospectif après recueil de leur consentement. Afin de réduire le nombre de patients potentiels à inclure, il est envisageable d'inclure les patients déjà inscrits sur liste de greffe ; ceux inscrits en super-urgence se voient greffer très rapidement, raccourcissant nettement la durée de recueil pré-greffe et donc diminuant trop grandement le nombre de données.

Un suivi thérapeutique pharmacologique précis et rigoureux des principaux anti-infectieux prescrits et administrés lorsque nécessaire au cours de la prise en charge du malade impliquera deux dosages plasmatiques par administration d'antibiotique. L'horaire de ces prélèvements, ainsi que le délai par rapport à la fin de l'injection, devront être précisément renseignés, de même que la dose administrée et le délai depuis le début de la cure d'antibiotique. L'âge, le sexe, le poids et la taille du malade, ainsi que le délai depuis la greffe le cas échéant devront être renseignés. A une administration médicamenteuse seront donc associés deux prélèvements.

De ces prélèvements pourront être extrapolés, selon une méthode bayésienne avec un modèle à un compartiment, les principaux paramètres pharmacocinétiques pour un patient et un médicament donné, à savoir le volume de distribution, la clairance totale, le temps de demi-vie et la constante d'élimination. Ces paramètres pharmacocinétiques seront ensuite comparés entre avant et après la greffe, par des analyses statistiques appropriées.

#### **i. Procédure menée et différences par rapport à la prise en charge habituelle**

La prise en charge de l'étude ne sera pas modifiée par rapport à la prise en charge habituelle : les traitements administrés seront les mêmes ainsi que les posologies.

Par contre, un suivi thérapeutique pharmacologique rigoureux et précis doit être engagé sur les patients inclus dans l'étude. Ce suivi implique plusieurs dosages sériques d'anti-infectieux par cure d'antibiotique, à la fois avant et après la greffe pulmonaire.

#### **j. Lieu(x) de l'étude :**

L'étude sera pilotée par le CHU de Grenoble. L'étude se déroulera dans les CRCM français partenaires de l'étude.

### **IV. Caractéristiques des sujets**

- Calcul du nombre de sujets et justification : le nombre total de sujets à inclure reste à déterminer, mais il faut compter sur une centaine de greffes pulmonaires pour mucoviscidose par an (96 en 2011), sur un peu moins de 6000 patients suivis dans les CRCM français (5758 en 2010).
- Source de recrutement des sujets : patients atteints de mucoviscidose et suivis par l'un des 49 CRCM français.
- Critères d'inclusion :
  - o Age > 18ans ;
  - o Patient présentant une des pathologies chroniques suivantes : mucoviscidose ;
  - o Patient n'ayant encore bénéficié de transplantation pulmonaire, mais éventuellement inscrit sur liste de greffe.
- Critères de non inclusion : ne pourront être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :
  - o Patients mineurs ou majeurs protégés par la loi ;
  - o Patients atteints de mucoviscidose et ayant déjà bénéficié d'une transplantation pulmonaire ;
- Traitements autorisés /interdits : Tous les traitements concomitants sont autorisés.
- Indemnisation : NA
- Inscription au fichier des volontaires : NA

## **V. Variables mesurées et méthodes de mesures**

### **a. Paramètres pharmacocinétiques**

La méthode bayésienne avec un modèle à un compartiment sera utilisée pour calculer les paramètres pharmacocinétiques, à partir des données du taux sanguin et du temps.

Les quatre principaux paramètres étudiés seront :

- le volume de distribution rapporté au poids du patient (Vd),
- la clairance d'élimination des antibiotiques (Cl),
- la demi-vie de ces médicaments ( $T_{1/2}$ ),
- la constante d'élimination ( $K_e$ ).

### **b. Clairance rénale de la créatinine**

Cette valeur sera estimée à partir de la valeur de la créatininémie, estimée ensuite grâce à la formule de Cockcroft et Gault <sup>[38]</sup>, qui semble la plus appropriée chez les patients atteints de mucoviscidose <sup>[39]</sup>.

## **VI. Recueil et gestion des données : cahier d'observation – contrôle qualité**

Les investigateurs et tous les autres participants à cette recherche sont tenus au respect du secret professionnel. Les données recueillies seront rendues anonymes par un numéro identifiant.

Les données cliniques et thérapeutiques seront recueillies dans un cahier d'observation. La qualité des données sera vérifiée avant saisie par un attaché de recherche clinique du centre d'investigation clinique sur 10% des dossiers choisis au hasard.

Seules les initiales du patient (trois premières lettres du nom et deux premières lettres du prénom) ainsi que le numéro identifiant seront reportés sur le cahier d'observation. Seul ce numéro sera informatisé. Le fichier informatisé utilisé pour la saisie et le traitement des données fera l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés.

## **VII. Collections d'Echantillons**

Utilisation d'une collection d'échantillon(s) biologique (s) :  oui  non

Si oui mention dans le protocole déposé au CPP et à l'autorité compétente :  oui  non

Devenir envisagé de la collection à la fin de l'essai clinique : NA

## **VIII. Analyses statistiques**

- Lieux des analyses : Centre d'investigation clinique de Grenoble – Inserm CIC03
- Stratégie d'analyses des données : le plan d'analyse statistique reste à établir, en fonction des résultats attendus, de la puissance voulue et du nombre de sujets à inclure.
- Responsable des analyses : à définir.

## **IX. Calendrier**

Durée totale de l'étude : indéterminée  
Date prévue pour le début des inclusions : janvier 2014.  
Date prévue pour la fin des inclusions : indéterminée  
Date prévue pour la fin de l'étude si différente

## **X. Aspects matériels et légaux**

NA

## **XI. Evènement(s) indésirable(s)**

NA

## **XII. Arrêt prématuré de la recherche**

NA

## **XIII. Références bibliographiques**

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet 2009;373(9678):1891–904.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Société française de pédiatrie. Conférence de consensus - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie. 2002.
3. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. Clin Pharmacokinet 1998;35(4):313–29.
4. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Pharm World Sci 1998;20(4):149–60.

5. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745–55.
6. Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999;354(9190):1591–3.
7. Quétant S, Rochat T, Pison C. Results of lung transplantation. *Rev Mal Respir* 2010;27(8):921–38.
8. Dupuis RE, Sredzienski ES. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis preceding and following lung transplantation. *Ther Drug Monit* 1999;21(2):161–5.
9. Walsh KA, Davis GA, Hayes D Jr, Kuhn RJ, Weant KA, Flynn JD. Tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis before and after bilateral lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2011;13(6):616–21.
10. Vaincre la mucoviscidose, INED. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2010. 2012.
11. Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, Daniels CE, Zaske DE, Warwick WJ. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1985;1(5):238–43.
12. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Kuhn RJ, Davis GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult patient with cystic fibrosis. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(4):319–22.
13. Adeboyeke D, Jones AL, Hodson ME. Twice vs three-times daily antibiotics in the treatment of pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011;10(1):25–30.
14. Smyth A, Tan KH-V, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis--the TOPIC study: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9459):573–8.
15. Prescott WA Jr, Nagel JL. Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):95–108.
16. Beringer PM, Vinks AA, Jelliffe RW, Shapiro BJ. Pharmacokinetics of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44(4):809–13.
17. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, et al. [Antibiotic therapy in cystic fibrosis. I. Pharmacologic specifics of antibiotics]. *Arch Pediatr* 2000;7(5):519–28.
18. Groot R de, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet* 1987;13(4):228–53.

19. Prandota J. Clinical pharmacology of antibiotics and other drugs in cystic fibrosis. *Drugs* 1988;35(5):542–78.
20. Bulitta JB, Kinzig M, Landersdorfer CB, Holzgrabe U, Stephan U, Sörgel F. Comparable population pharmacokinetics and pharmacodynamic breakpoints of ceftirome in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55(6):2927–36.
21. Bulitta JB, Duffull SB, Landersdorfer CB, Kinzig M, Holzgrabe U, Stephan U, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamic profile of carumonam in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;65(2):130–41.
22. Bulitta JB, Landersdorfer CB, Hüttner SJ, Drusano GL, Kinzig M, Holzgrabe U, et al. Population pharmacokinetic comparison and pharmacodynamic breakpoints of ceftazidime in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(3):1275–82.
23. Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, Holzgrabe U, Stephan U, Drusano GL, et al. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51(7):2497–507.
24. Christensson BA, Ljungberg B, Eriksson L, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in patients with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998;17(12):873–6.
25. Lee CKK, Boyle MP, Diener-West M, Brass-Ernst L, Noschese M, Zeitlin PL. Levofloxacin pharmacokinetics in adult cystic fibrosis. *Chest* 2007;131(3):796–802.
26. Bosso JA, Flume PA, Gray SL. Linezolid pharmacokinetics in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(1):281–4.
27. Levy J, Smith AL, Koup JR, Williams-Warren J, Ramsey B. Disposition of tobramycin in patients with cystic fibrosis: a prospective controlled study. *J. Pediatr.* 1984;105(1):117–24.
28. Bosso JA, Townsend PL, Herbst JJ, Matsen JM. Pharmacokinetics and dosage requirements of netilmicin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;28(6):829–31.
29. Bauer LA, Piccoro JJ Jr, Wilson HD, Blouin RA. Gentamicin and tobramycin pharmacokinetics in patients with cystic fibrosis. *Clin Pharm* 1983;2(3):262–4.
30. Hendeles L, Iafrate RP, Stillwell PC, Mangos JA. Individualizing gentamicin dosage in patients with cystic fibrosis: limitations to pharmacokinetic approach. *J. Pediatr.* 1987;110(2):303–10.
31. Kearns GL, Hilman BC, Wilson JT. Dosing implications of altered gentamicin disposition in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1982;100(2):312–8.
32. Kelly HB, Menendez R, Fan L, Murphy S. Pharmacokinetics of tobramycin in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1982;100(2):318–21.



33. Campbell D, Thomson AH, Stack B. Population pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):281–8.
34. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995;109(2):224–234; discussion 234–235.
35. Inci I, Stanimirov O, Benden C, Kestenholz P, Hofer M, Boehler A, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(2):435–40.
36. Flume PA, Egan TM, Paradowski LJ, Detterbeck FC, Thompson JT, Yankaskas JR. Infectious complications of lung transplantation. Impact of cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149(6):1601–7.
37. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest* 1996;109(3):787–98.
38. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
39. Soulsby N, Greville H, Coulthard K, Doecke C. What is the best method for measuring renal function in adults and children with cystic fibrosis? *J. Cyst. Fibros.* 2010;9(2):124–9.

#### **XIV. Publications de l'équipe afférentes au sujet**

- Coltey B, Pin I, Ferretti G, Bonadona A, Pison C, Brambilla C. [Allergic bronchopulmonary aspergillosis disclosing mucoviscidosis]. *Rev Mal Respir.* 2001 Oct;18(5):549–51.
- De Winter BCM, Monchaud C, Prémaud A, Pison C, Kessler R, Reynaud-Gaubert M, et al. Bayesian estimation of mycophenolate mofetil in lung transplantation, using a population pharmacokinetic model developed in kidney and lung transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Jan 1;51(1):29–39.
- Costache V, Chavanon O, St Raymond C, Sessa C, Durand M, Duret J, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *Transplant. Proc.* 2009 Mar;41(2):687–91.
- Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelinet C, et al. [Indications for lung and heart -lung transplantation in adults. SPLF-SCTCVLF-EFG-AFLM Lung Transplantation Group]. *Rev Mal Respir.* 2000 Dec;17(6):1119–32.

- Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevelle P, Dromer C, Velly J-F, et al. Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study. *J. Heart Lung Transplant.* 2005 Sep;24(9):1347–53.
- Monchaud C, de Winter BC, Knoop C, Estenne M, Reynaud-Gaubert M, Pison C, et al. Population pharmacokinetic modelling and design of a Bayesian estimator for therapeutic drug monitoring of tacrolimus in lung transplantation. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Mar 1;51(3):175–86.
- Schwebel C, Pin I, Barnoud D, Devouassoux G, Brichon PY, Chaffanjon P, et al. Prevalence and consequences of nutritional depletion in lung transplant candidates. *Eur. Respir. J.* 2000 Dec;16(6):1050–5.
- Quétant S, Rochat T, Pison C. [Results of lung transplantation]. *Rev Mal Respir.* 2010 Oct;27(8):921–38.



# Serment des Apothicaïres

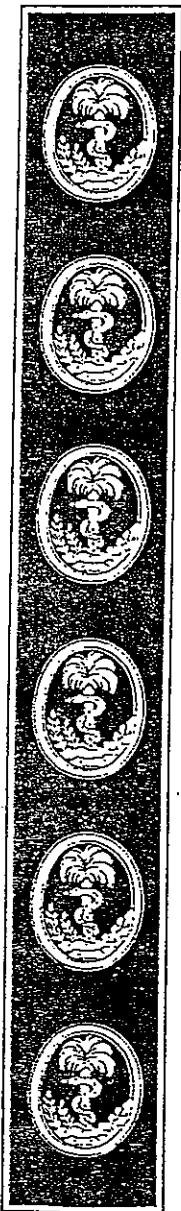
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



## Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose : est-il nécessaire d'adapter les posologies d'anti-infectieux après la greffe ?

Soutenue le 20 juin 2013 par Josselin Malot

**Introduction** En raison de particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, les anti-infectieux sont administrés dans la mucoviscidose à des doses plus élevées que dans la population générale. L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact de la transplantation pulmonaire sur la pharmacocinétique des anti-infectieux, après la greffe pulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose.

**Méthodes** Une analyse rétrospective des dossiers des patients atteints de mucoviscidose et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire entre janvier 2002 et décembre 2012 a été menée. Les données suivantes ont été recueillies et comparées entre les périodes pré- et post-greffe : doses pondérales et taux sériques de tobramycine, créatinines sériques, poids, Indice de Masse Corporelle (IMC).

**Résultats** Pour les 35 patients inclus, 268 dosages d'anti-infectieux ont été recueillis. Les doses de tobramycine étaient significativement inférieures en post-greffe ( $11,6 \pm 1,8$  vs.  $7,9 \pm 1,7$  mg/kg,  $p = 0,001$ ), et une plus grande proportion de concentrations résiduelles était supérieure aux taux sériques recommandés ( $< 0,5$  mg/L). Les créatinines sériques augmentaient significativement après la transplantation, indépendamment de l'âge des patients, de  $63,9 \pm 6,9$   $\mu\text{mol/L}$  avant la greffe, à  $104,4 \pm 6,4$   $\mu\text{mol/L}$  jusqu'à un mois après et  $138,9 \pm 6,6$   $\mu\text{mol/L}$  au-delà d'un an ( $p < 0,0001$ ). L'augmentation du poids et donc de l'IMC était également significative après la greffe.

**Conclusion** La fonction rénale des patients atteints de mucoviscidose est significativement altérée après transplantation pulmonaire. Essentiellement éliminées dans les urines, la tobramycine doit donc être administrée à des doses adaptées. Une étude prospective permettrait d'évaluer plus précisément l'impact de la transplantation pulmonaire sur les paramètres pharmacocinétiques des anti-infectieux utilisés, afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

**Mots clés :** mucoviscidose, transplantation pulmonaire, tobramycine, surveillance pharmacologique, taux de filtration glomérulaire.

Jury : M. le Pr Jean Calop  
Mme le Dr Claire Chapuis  
M. le Dr Pierrick Bedouch  
M. le Pr François Locher  
Mme le Dr Estelle Honnorat  
M. le Dr Olivier Épaulard