



HAL
open science

Pharmacocinétique et pharmacodynamiques des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux

Pauline Gallet

► **To cite this version:**

Pauline Gallet. Pharmacocinétique et pharmacodynamiques des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493488

HAL Id: dumas-02493488

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493488v1>

Submitted on 27 Feb 2020

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N° 3159

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Pauline GALLET
Née le 28 septembre 1991, à Hyères

Le 14 octobre 2019 à BORDEAUX

**Pharmacocinétique et pharmacodynamique des aminosides dans
la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse : Madame le Docteur BUI Stéphanie

- Jury -

Monsieur le Professeur BRISSAUD Olivier, Président
Monsieur le Professeur HARAMBAT Jérôme, Rapporteur
Monsieur le Professeur FAYON Michael
Monsieur le Docteur WOILLARD Jean-Baptiste
Madame le Docteur FAVIER Marion
Madame le Docteur BUI Stéphanie, Directeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier BRISSAUD, président du jury,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre implication dans notre formation. J'ai énormément appris lors de mon stage dans votre service et je suis honorée de pouvoir intégrer votre équipe.

A Monsieur le Professeur Jérôme HARAMBAT, rapporteur de thèse et membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Professeur Michael FAYON, membre du jury,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre implication dans ce travail et vos conseils. Les six mois passés dans votre service ont conforté mon intérêt pour la pneumologie pédiatrique. Vos connaissances et votre expérience sont précieuses.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD, membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail. Je vous remercie de votre aide dans sa réalisation et de l'éclairage que vous pourrez y apporter.

A Madame le Docteur Marion FAVIER, membre du jury,

Je suis honorée de ta participation au jury de cette thèse. Travailler avec toi a toujours été et sera toujours un plaisir. Merci pour ta bonne humeur quotidienne.

A Madame le Docteur Stéphanie BUI, directeur de thèse et membre du jury,

Je te remercie sincèrement de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail. Merci pour ta disponibilité, ton encadrement, ta patience, pour ces nombreuses relectures et conseils avisés. Je suis très heureuse de savoir que nous allons continuer à travailler ensemble.

A mes parents, sans qui rien n'aurait été possible. Merci de m'accompagner depuis toujours dans tout ce que j'entreprends. Merci d'être toujours présents même malgré la distance. Je vous aime.

A mes frères et sœur : Guillaume, Rémi, David, Romain, Maxime et enfin ma sœur préférée Charlotte. Merci de m'avoir supporté pendant mes révisions (même si ce n'était pas difficile, j'étais un ange il faut le dire). A Romane bien sûr. Merci le sang !

A mes grands-parents, à Mamie et ses histoires sans fin, merci pour tout. A mes oncles et tantes, cousins et cousines. A tonton Philippe.

A Harriett, je suis fier d'avoir une amie comme toi. Merci pour ton soutien sans failles depuis toutes ces années. Il n'y aura jamais de dernière danse. Merci quand même à Eric, tu vas devoir me reconnaître enfin comme un vrai médecin...

A Anne Kath, ça y est on arrive au bout ! Merci pour cette première année en binôme, et tout le reste...

A mes amis marseillais épisode 2. Merci à Jérémy de continuer à faire vivre le groupe par tes remarques toujours pertinentes et pleines d'intérêt, souvent centrées sur l'OM. Merci à Mélanie la fausse corse, Sven, Benji, Lulu, Anne, Camille, Nadège, Mathieu et Cyrille.

A Marie, mon binôme de l'internat et colocataire. Merci pour ces quatre ans d'internat, pour avoir décalé ton voyage pour cette thèse, merci pour tout.

A mes coloc, la madeleine, le clos et ancien clos, Maelle et Paulin, Magic mat, Julien la doublette, Zozo et Alexandra, Charly, Camille et bien sûr Marie, l'internat aurait été bien plus triste sans vous. La prépa marathon commence demain les amis.

A mes amis « bordelais », l'équipe de l'internat et tous les autres, toujours partant pour l'apéro, le ski, les week-end, les férias et autres soirées déguisées ou pas...

A tous mes co-internes, merci à Nathalie pour ce premier semestre, aux co-internes de promo et tous ceux que j'ai rencontré pendant les semestres successifs. Mention spéciale aux cardio

pour ce dernier semestre, pour m'avoir permis de terminer cette thèse : Charlène, Victor, Jeanne, Gaétan, Titi et Nacim, sans oublier Emilie et Marie-Lou !

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu rencontrer durant ces années de médecine, vous m'avez tout appris. Merci à l'équipe de réanimation pédiatrique pour m'avoir accompagnée pendant ce semestre dans mes débuts de gardes séniorisées.

A tous les patients et leurs parents,

A ceux que je n'ai pas cités...

Table des matières

1	MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE	10
1.1	Historique	10
1.2	Épidémiologie	10
1.3	La protéine CFTR.....	12
1.3.1	Fonction de la protéine.....	12
1.3.2	CFTR et mucoviscidose	14
1.4	Diagnostic.....	15
1.4.1	Dépistage néonatal	15
1.4.2	Signes cliniques évocateurs.....	17
1.4.3	Age au diagnostic	18
1.5	Génétique	19
1.5.1	Le gène CFTR.....	19
1.5.2	Les différentes classes de mutation.....	20
1.5.3	Relation génotype-phénotype : les gènes modificateurs	22
1.6	Manifestations respiratoires de la mucoviscidose	24
1.6.1	Symptômes respiratoires	24
1.6.2	Mécanismes de l'atteinte respiratoire.....	25
1.6.3	Bactéries pathogènes	26
1.6.4	Suivi	30
1.7	Autres manifestations cliniques	32
1.7.1	Atteintes digestives	32
1.7.2	Atteinte pancréatique.....	32
1.7.3	Atteintes hépatobiliaires.....	33
1.7.4	Atteinte osseuse.....	34
1.7.5	Atteintes rénales	34
1.8	Prise en charge	35
1.8.1	Respiratoire	35
1.8.2	Autres	41
2	Les Aminosides	42
2.1	Historique	42
2.2	Structure et classification	42
2.3	Formes disponibles.....	44
2.4	Mécanisme d'action	44

2.5	Spectre d'activité.....	45
2.6	Pharmacocinétique.....	46
2.6.1	Amikacine	47
2.6.2	Gentamicine	48
2.6.3	Tobramycine.....	48
2.7	Pharmacodynamie	49
2.7.1	Effet bactéricide concentration dépendant	49
2.7.2	Effet post antibiotique	50
2.7.3	Résistance adaptative	50
2.8	Mécanismes de résistance.....	50
2.8.1	Inactivation enzymatique	50
2.8.2	Défaut de perméabilité de la paroi bactérienne.....	51
2.8.3	Mutation des protéines ribosomales.....	51
2.9	Indications.....	51
2.10	Effets secondaires.....	52
2.10.1	Ototoxicité.....	52
2.10.2	Toxicité rénale.....	53
2.11	Modalités d'administration.....	54
2.11.1	Dose unique journalière.....	54
2.11.2	Voie d'administration.....	55
2.11.3	Posologies.....	55
2.11.4	Durée du traitement.....	55
2.12	Surveillance du traitement	56
3	Utilisation des aminosides dans la mucoviscidose	57
3.1	Modalités d'utilisation	57
3.2	Pharmacocinétique.....	58
3.3	Dose unique journalière.....	58
3.4	Toxicité.....	59
3.5	Surveillance.....	59
4	JUSTIFICATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS	61
4.1	Justification de l'étude.....	61
4.2	Objectifs.....	61
5	MATERIEL ET METHODE	62

5.1	Type et lieu de l'étude.....	62
5.2	Critères d'inclusion et d'exclusion	62
5.3	Recueil de données	62
5.4	Modèle pharmacocinétique.....	65
5.5	Déroulement de l'étude.....	65
5.6	Analyses statistiques	66
6	RESULTATS	67
6.1	Pharmacocinétique des aminosides.....	67
6.1.1	Caractéristiques de la population (tableau 7).....	67
6.1.2	Caractéristiques des cures	68
6.1.3	Amikacine	70
6.1.4	Tobramycine.....	73
6.1.5	Gentamicine	76
6.2	Pharmacodynamique des aminosides.....	79
6.2.1	Caractéristiques de la population	79
6.2.2	Impact sur la fonction respiratoire (cf. annexe 2)	79
6.2.3	Impact sur la charge bactérienne (cf. annexe 2).....	80
6.2.4	Corrélation pharmacocinétique/pharmacodynamique.....	80
7	DISCUSSION.....	83
7.1	Pharmacocinétique.....	83
7.2	Pharmacodynamique	86
8	CONCLUSION	88
9	Bibliographie.....	89

Liste des figures

Figure 1 Nombre de patients et pourcentage d'adultes recensés par le Registre Français de la Mucoviscidose entre 1992 et 2017 (1)	11
Figure 2 Évolution de l'espérance de vie de la mucoviscidose	11
Figure 3 synthèse, maturation, migration intracellulaire et fonction de la protéine CFTR (6)	12
Figure 4 Fonctions de la protéine CFTR en conditions normales.....	13
Figure 5 Protéine CFTR absente ou non fonctionnelle des épithéliums sécrétants	14
Figure 6 Algorithme du dépistage de la mucoviscidose en 2008 (AFDPHE).....	16
Figure 7 Stratégie diagnostique biologique/génétique	18
Figure 8 Circonstances du diagnostic les plus fréquentes.....	19
Figure 9 Gène CFTR	20
Figure 10 Proportion et âge des patients selon le génotype	20
Figure 12 Conséquences fonctionnelles des six classes de mutation du gène CFTR (modifiée d'après (13))	22
Figure 13 Mécanismes de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose.....	25
Figure 14 Histoire naturelle de la colonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29
Figure 15 Bactéries cliniquement importantes.....	30
Figure 16 VEMS (%) médians par âge en 1997,2007 et 2017.....	31
Figure 17 Nombre moyen de cures et de jours de cure par patient en 2017	39
Figure 18 Structure moléculaire des aminosides.....	43
Figure 19 Intégration des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.....	46
Figure 20 Élimination des aminosides	48
Figure 21 Risque relatif de guérison clinique en fonction de Cmax/CMI, d'après (73)	50
Figure 22 colonisation bactériologique à l'inclusion.....	67
Figure 23 aminosides utilisés lors des cures	68
Figure 24 : Posologie et Cmax de l'amikacine avant et après ajustement par méthode Bayésienne.....	70
Figure 25 : Posologie de l'amikacine après ajustement (mg/kg/j).....	72
Figure 26 : AUC de l'amikacine selon le sexe et l'âge (mg.h/L).....	72
Figure 27 Clairance de l'amikacine selon le sexe et l'âge (ml/min)	72
Figure 28 : Posologie et Cmax de la tobramycine avant et après ajustement par méthode Bayésienne.....	73
Figure 29 : Clairance de la tobramycine selon le sexe et l'âge (ml/min)	75
Figure 30 : AUC de la tobramycine selon le sexe et l'âge (mg.h/L)	75
Figure 31 : temps de demi-vie de la tobramycine selon le sexe et l'âge (h).....	75
Figure 32 Posologie et Cmax de la gentamicine avant et après ajustement par méthode Bayésienne.....	76
Figure 33 Clairance de la gentamicine selon le sexe et l'âge (ml/min)	78
Figure 34 T 1/2 de la gentamicine selon le sexe et l'âge (h)	78
Figure 35 Cmax de la gentamicine selon le sexe et l'âge (mg/L).....	78
Figure 36 Posologie après adaptation de la gentamicine selon le sexe et l'âge (mg/kg/j).....	78
Figure 37 Régression linéaire, delta CFU en fonction de AUC/CMI	81
Figure 38 Régression linéaire, Δ VEMS en fonction de Cmax/CMI, 1ere exacerbation.....	82
Figure 39 Régression linéaire, Δ CFU en fonction de Cmax/CMI, 1ere exacerbation	82

Liste des tableaux

Tableau 1 Interprétation du test de la sueur	17
Tableau 2 Classification des aminosides.....	43
Tableau 3 Formes disponibles d'aminosides	44
Tableau 4 CMI critiques, EUCAST 2019	46
Tableau 5 Objectifs de concentrations plasmatiques des aminosides	56
Tableau 6 Pharmacocinétique des aminosides dans la mucoviscidose, d'après (47).....	58
Tableau 7 caractéristiques de la population à l'inclusion, âge en années, poids en kg, IMC en kg/m ² , créatininémie en µmol/L, DFG en ml/min, VEMS en %théorique, CVF en %théorique, durée de la cure en jours, posologie initiale en mg/kg/j.....	69
Tableau 8 : Pharmacocinétique de l'amikacine en fonction de l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L	71
Tableau 9 : Pharmacocinétique de la tobramycine en fonction de l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L	74
Tableau 10 Pharmacocinétique de la gentamicine selon l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L.....	77

Liste des abréviations :

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

RE : Réticulum Endoplasmique

ABC : ATP Binding Cassette

ATP : Adénosine-Triphosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique, ARNm : acide ribonucléique messenger

ORCC : Outwardly rectifying chloride channel

ENaC : canal sodique épithélial

MBL : mannose binding lectin

NO : monoxyde d'azote

IL8 : interleukine 8

VEMS : volume expire maximal en 1 seconde

CV : capacité vitale

ECBC : examen cytobactériologique des crachats

CFU : colonie formant unité

IRM : imagerie par résonance magnétique

CFF : cystic fibrosis fondation

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMB : concentration minimale bactéricide

PNN : polynucléaire neutrophile

AINS : anti inflammatoire non stéroïdien

PK : pharmacocinétique, PD : pharmacodynamique

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Cmax : concentration maximale

AUC : aire sous la courbe

Vd : volume de distribution

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

1 MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE

1.1 Historique

« *Malheur à l'enfant qui laisse un gout salé lorsqu'on l'embrasse sur le front, on lui a jeté un sort et il en mourra bientôt* ». Le médecin espagnol Alonzo y de Los Ruyzes de Fonteca décrit en 1606 la production d'une sueur anormalement salée chez un patient atteint de mucoviscidose.

La mucoviscidose a été décrite en tant que maladie pour la première fois à la fin des années 1930, Guido Fanconi identifie alors une association entre « fibrose kystique congénitale du pancréas et broncheectasies ». En 1938, Dorothy Andersen complète la description anatomopathologique à partir d'autopsies et nomme la maladie « fibrose kystique du pancréas » en raison de la fréquence des atteintes du pancréas (1). Le terme *mucoviscidosis* (association des termes mucus et visqueux) est proposé par Farber en 1944, qui pensait alors que la maladie était due à une sécrétion de mucus visqueux et épais. En 1948, Di Sant'Agnese, pédiatre New-Yorkais, montre chez ces patients une perte cutanée anormale de chlorure de sodium (NaCl) et de potassium (K⁺), permettant de mettre au point un test diagnostique sensible, spécifique et réalisable en routine : *le test de la sueur* (2).

La découverte du gène et de la protéine CFTR en 1989 permet enfin d'expliquer l'expression multisystémique de la maladie par un unique mécanisme : l'anomalie fonctionnelle épithéliale due à l'absence ou au fonctionnement défectueux d'une protéine située à la membrane apicale, principale voie de sécrétion du chlore (3).

1.2 Épidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population caucasienne d'Europe et d'Amérique du Nord. La surveillance épidémiologique des patients atteints en France repose sur le Registre français de la mucoviscidose, tenu par l'association Vaincre la mucoviscidose et l'Institut national d'études démographiques. Le registre recensait 7114 patients en 2017 (figure 1), avec une couverture de la population des patients estimée à 90% (4). La répartition géographique montre des disparités entre les régions, avec une plus forte prévalence dans le nord-ouest et l'est du pays.

Les nouveaux diagnostics représentent environ 150 à 200 cas par an, soit une naissance sur 4200. Un français sur 32 est porteur d'un allèle CFTR muté. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique s'est accompagnée d'une diminution de la mortalité pédiatrique et d'une amélioration de la longévité des patients adultes. Ainsi, longtemps considérée comme une maladie exclusivement puis principalement pédiatrique, la population adulte de plus de 18 ans est devenue numériquement plus importante que la population pédiatrique, en 2017 environ 55% des patients sont adultes (5).

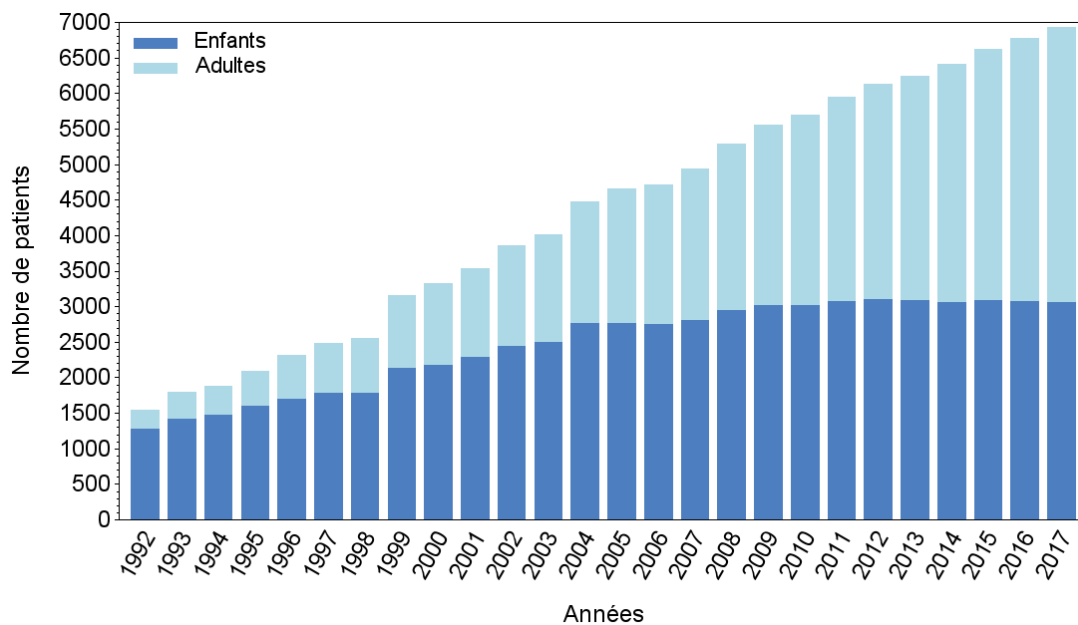


Figure 1 Nombre de patients et pourcentage d'adultes recensés par le Registre Français de la Mucoviscidose entre 1992 et 2017 (1)

L'espérance de vie était de 5 ans en 1965, elle est de 50 ans aujourd'hui.

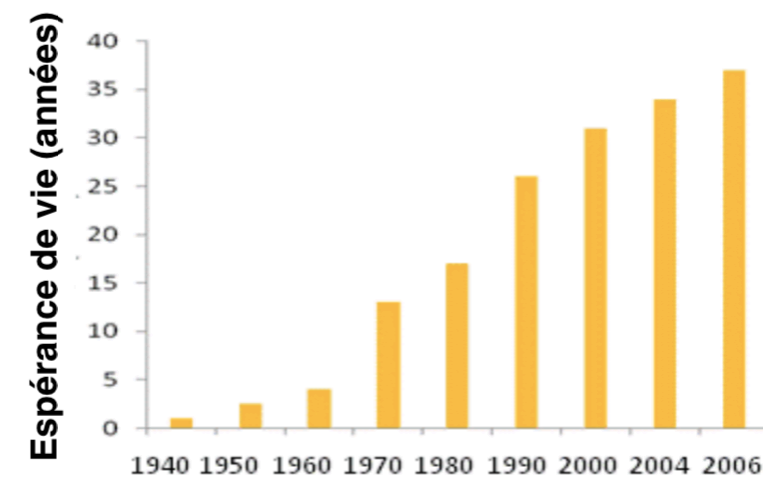


Figure 2 Évolution de l'espérance de vie de la mucoviscidose

1.3 La protéine CFTR

La protéine CFTR est synthétisée par le ribosome dans la cellule puis assemblée au sein du réticulum endoplasmique (RE), elle est ensuite glycosylée dans le RE puis dans l'appareil de golgi et transférée à la membrane apicale des cellules (6).

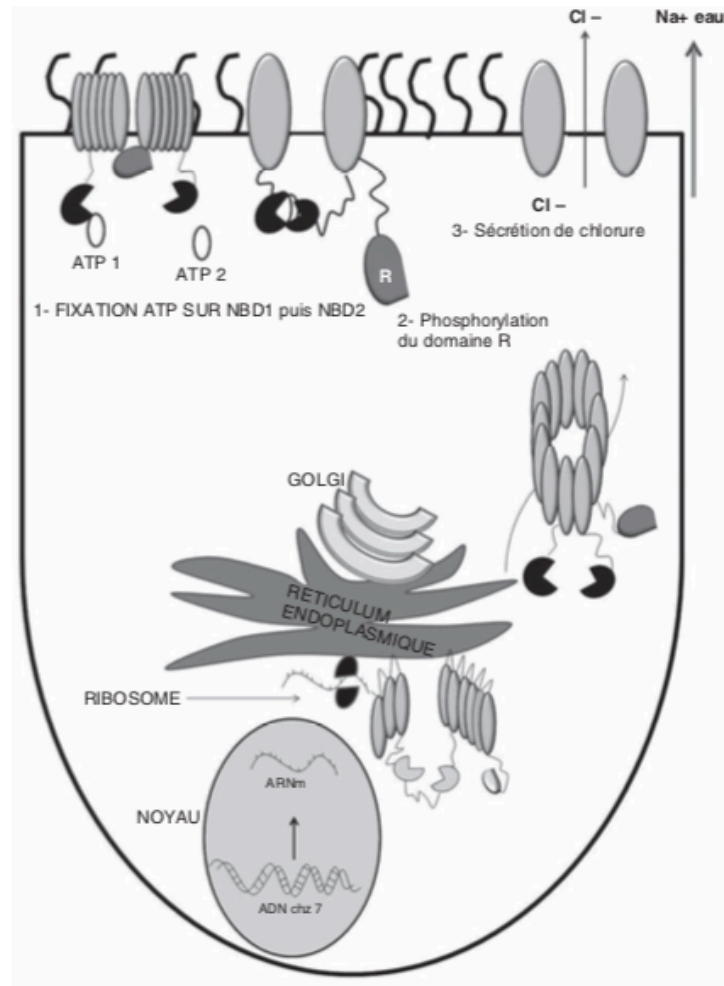


Figure 3 synthèse, maturation, migration intracellulaire et fonction de la protéine CFTR (6)

1.3.1 Fonction de la protéine

La protéine CFTR appartient à la superfamille de protéines ABC (ATP-Binding Cassette) aux fonctions de transport transmembranaire, composée de 1480 acides aminés. Sa structure comprend une organisation commune en quatre domaines. Deux domaines transmembranaires composés de six hélices hydrophobes servent à l'ancrage de la protéine dans la membrane plasmique, deux domaines intracellulaires de liaison nucléotidique (NBD 1 et 2) sont les sites

de fixation et d'hydrolyse de l'ATP fournissant l'énergie nécessaire pour le transport ionique. Un domaine intracellulaire accessoire hydrophile (domaine R, site de phosphorylation des protéines kinases) relie NBD1 et NBD2, et contrôle l'ouverture et la fermeture du canal en exposant à sa surface des sérines phosphorylables par les protéines kinases A et C. L'hydrolyse d'ATP par NBD1 ouvre CFTR, alors que l'hydrolyse d'ATP par NBD2 ferme le canal (7).

Les glandes exocrines sont formées de cellules épithéliales qui produisent un fluide riche en eau et en électrolytes, acheminé par des canaux collecteurs vers l'extérieur du corps ou bien dans les lumières ou les cavités des organes internes. Les cellules épithéliales des glandes exocrines de l'intestin, du pancréas et des poumons contrôlent le transport de sel et d'eau de ces organes, indispensable pour maintenir un pH favorable aux réactions enzymatiques au niveau digestif, et assurer un environnement salin approprié aux défenses pulmonaires.

Dans un épithélium sécrétoire comme celui des poumons, les flux trans-épithéliaux se font de la membrane basale vers la membrane apicale. Le chlorure s'accumule dans la cellule épithéliale, puis un canal chlore permet sa sécrétion par le pôle apical vers l'extérieur, enfin l'eau diffuse passivement par voie paracellulaire selon les gradients osmotiques. La protéine CFTR joue ce rôle dans la plupart des cellules épithéliales sécrétrices. Sa fonction principale est celle de canal chlore, canal de faible conductance régulé par l'AMPc. Elle joue aussi un rôle de modulateur du fonctionnement d'autres canaux ioniques (activation du canal chlore ORCC, de canaux potassiques apicaux, inhibition du canal sodique sensible à l'amiloride ENaC).

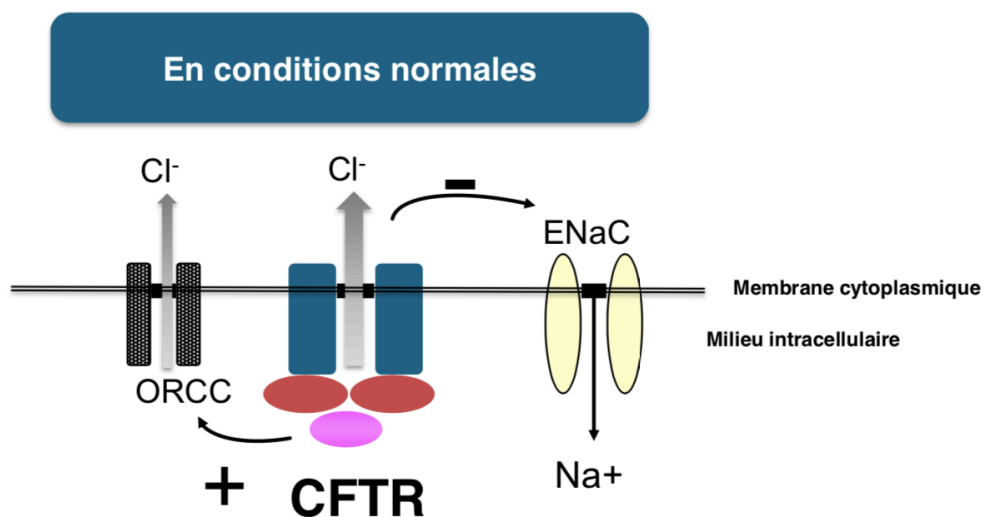


Figure 4 Fonctions de la protéine CFTR en conditions normales

Elle est exprimée au pôle apical des cellules épithéliales glandulaires des canaux pancréatiques, biliaires, de l'arbre trachéobronchique, des tubules rénaux, de l'appareil génital et des glandes sudoripares. Elle permet au niveau des glandes sudoripares l'absorption d'ions chlorures, de sodium et d'eau, permettant de limiter la sudation. Tandis qu'au niveau de l'épithélium respiratoire, CFTR sécrète le chlorure, suivi passivement par l'eau et le sodium, pour constituer la phase hydrique du mucus et permettre les battements ciliaires et la clairance des sécrétions (6).

Elle intervient aussi dans la régulation du pH intracellulaire et dans le fonctionnement d'enzymes impliqués dans le processus d'endocytose, de recyclage membranaire et transport transmembranaire du fait de son appartenance au groupe des protéines ABC. Enfin, elle joue un rôle désormais établi dans la réponse inflammatoire locale et dans la défense antimicrobienne (8).

1.3.2 CFTR et mucoviscidose

La cause principale de la mucoviscidose est un dysfonctionnement ou une absence fonctionnelle de cette protéine dans les membranes des cellules épithéliales entraînant une diminution de la perméabilité de ces cellules aux ions chlorures. Le transport électrolytique devient anormal. Au niveau pulmonaire, il existe une absence de sécrétion des ions chlorure par CFTR ainsi qu'une augmentation de la réabsorption de NaCl par le canal ENaC qui est normalement réprimé par CFTR. Le film liquidien de surface est réduit et la clairance mucociliaire bactérienne inefficace (9), responsable de troubles obstructifs et d'infections bactériennes pulmonaires.

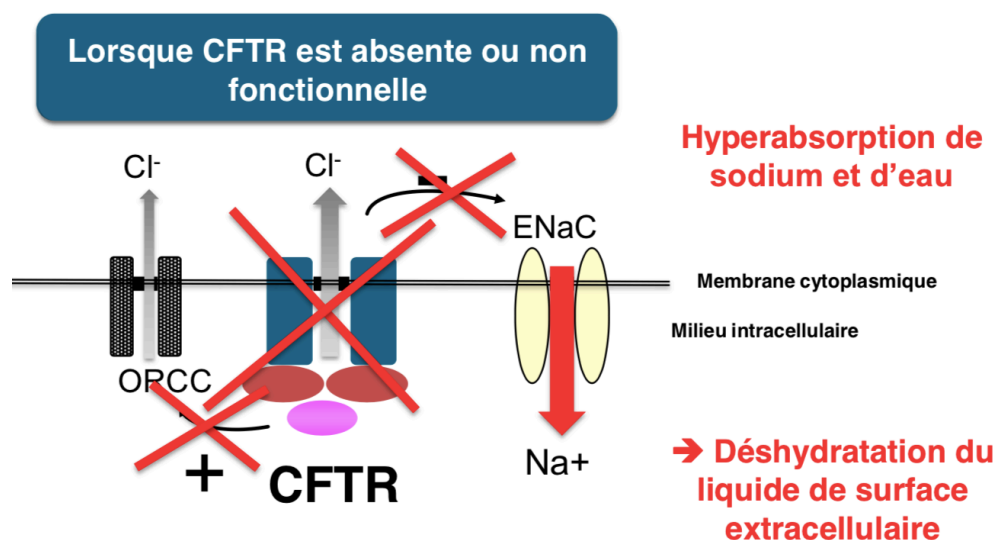


Figure 5 Protéine CFTR absente ou non fonctionnelle des épithéliums sécrétants

Au niveau pancréatique et hépatique, les sécrétions visqueuses sont responsables d'une obstruction des canaux pancréatiques et d'insuffisance pancréatique exocrine.

Au niveau de la peau qui est un épithélium absorbant, l'absence de CFTR entraîne une hypersudation, donnant ainsi un goût salé à la sueur et un risque accru de déshydratation.

Au moins 25% de fonction CFTR sont nécessaires pour réduire les symptômes de mucoviscidose.

1.4 Diagnostic

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le diagnostic était le plus souvent évoqué après une période d'errance plus ou moins longue, devant des signes d'appels cliniques (iléus méconial, diarrhées graisseuses, infections respiratoires récidivantes) et confirmé par un test de la sueur positif révélant un taux élevé d'ions chlorure dans la sueur. Ce test était alors complété par l'analyse moléculaire du gène CFTR et la recherche des mutations en cause.

1.4.1 Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal systématique est généralisé en France (métropolitaine et d'Outre-mer) depuis 2002. Il est réalisé sur prélèvement sanguin sur papier buvard à trois jours de vie et fait appel au dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des 29 mutations de CFTR les plus fréquentes. La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Il s'agit d'un test assez sensible (3,7% de faux négatifs) mais peu spécifique, ce qui explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire. Son dosage permet de repérer environ 95% des nouveau-nés malades.

Après recherche des principales mutations CFTR, trois cas de figure peuvent se présenter :

- Deux mutations sont identifiées. La confirmation diagnostique repose alors sur l'évaluation clinique et un test de la sueur positif lors d'une consultation dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).
- Une seule mutation est identifiée, le risque qu'une deuxième mutation ne soit pas identifiée est d'environ 10%. Le test de la sueur doit être réalisé dans un CRCM. Si le

test est positif, l'enfant est pris en charge comme ceux du groupe précédent. Pour identifier la seconde mutation, l'ensemble des 27 exons est analysé. Si le test est négatif, il sera proposé une consultation de conseil génétique.

- Aucune mutation n'est retrouvée. Un contrôle de TIR est réalisé sur papier buvard à 21 jours de vie. La persistance d'une TIR élevée conduira à une consultation dans un CRCM pour évaluation clinique et test de la sueur. Cette stratégie est aussi celle utilisée en cas de TIR élevée et d'absence de consentement parental au test de Guthrie, rendant l'étude génétique impossible.

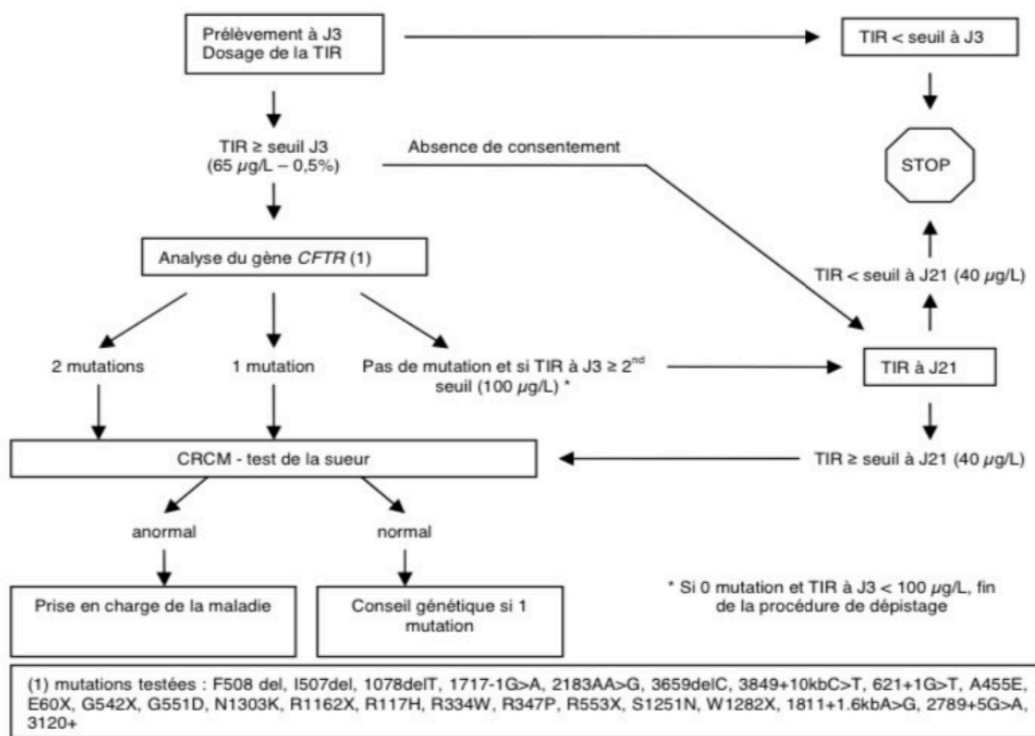


Figure 6 Algorithme du dépistage de la mucoviscidose en 2008 (AFDPHE)

1.4.1.1 Test de la sueur

Le test de la sueur est indispensable au diagnostic de la mucoviscidose, même en présence de deux mutations du gène CFTR identifiées. Il est pratiqué chez le nouveau-né lorsqu'il a atteint le poids de trois kilogrammes et qu'il est âgé de plus de trois semaines d'âge réel. Le dosage des ions chlorures dans la sueur est réalisé après stimulation de la sudation par des tampons imbibés de solution de stimulation et un courant électrique pendant cinq minutes. La sueur est recueillie à l'aide d'un collecteur placé sur la zone stimulée puis analysée avec un chloruromètre.

Le diagnostic de mucoviscidose est confirmé si le chlore sudoral est supérieur ou égal à 60 mmol/L. S'il est inférieur à 30 mmol/L à deux reprises, il ne s'agit à priori pas d'une mucoviscidose. Un test de la sueur dont le résultat est douteux (« intermédiaire ») devra être répété.

Age du patient	Résultat du dosage	Interprétation
Patient > 2 ans Nourrisson (< 2 ans)	< 40 mmol/L < 30 mmol/L	Test normal
Patient > 2 ans Nourrisson (< 2 ans)	40 – 60 mmol/L 30 – 60 mmol/L	Test intermédiaire
Quel que soit l'âge	> 60 mmol/L	Test pathologique

Tableau 1 Interprétation du test de la sueur

1.4.2 Signes cliniques évocateurs

Le dépistage néonatal systématique permet le diagnostic de 95% des patients, il existe 5% de faux négatifs. Il faut donc rechercher le diagnostic devant des symptômes cliniques évocateurs liés à un épaissement des sécrétions.

Chez le nouveau-né, il peut s'agir d'un ileus méconial ou retard d'émission du méconium, un ictère persistant, une mauvaise reprise du poids de naissance, une pneumopathie à *Staphylococcus aureus*. Après la période néonatale, il convient d'évoquer le diagnostic devant des atteintes :

- Respiratoires : bronchopathie chronique obstructive, bronchiectasies, infections à répétition ;
- ORL : polypose naso-sinusienne, sinusite chronique ;
- Digestives et nutritionnelles : insuffisance pancréatique exocrine (85%), diabète (après 10 ans), obstruction intestinale, retard de croissance ;
- Génitales : infertilité chez l'homme par agénésie bilatérale des canaux déférents (95%), hypofertilité chez la femme par épaissement de la glaire cervicale ;
- Des glandes sudoripares : sensibilité à la déshydratation, syndrome de perte de sel, modification ionique de la sueur (10).

Le diagnostic repose aussi sur l'étude du gène CFTR et le test de la sueur. Il est confirmé si le test de la sueur est positif et que deux mutations du gène CFTR associées à la mucoviscidose sont retrouvées. En cas de test de la sueur retrouvant des valeurs inférieures à 30 mmol/L de chlore, une recherche de la mutation 3849+10Kb C>T est effectuée, fréquemment associée à des concentrations sudorales de chlore faibles. En cas de valeur intermédiaire, la recherche de mutations rares de CFTR est réalisée (11). Dans les cas où le diagnostic est évoqué mais qu'il n'est pas mis en évidence la présence de deux mutations de CFTR, des tests fonctionnels épithéliaux visant à explorer le transport ionique trans-épithélial peuvent aider à confirmer le diagnostic : différence de potentiel (DDP) nasal, courant de court-circuit (CCC) sur biopsie rectale.

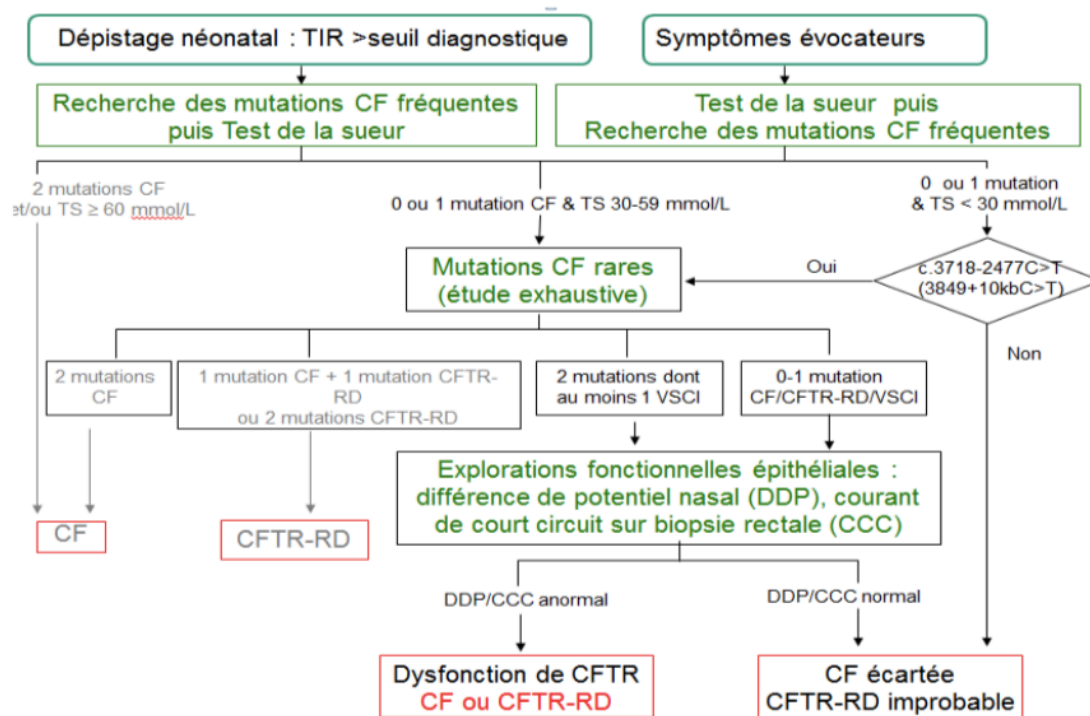


Figure 7 Stratégie diagnostique biologique/génétique

1.4.3 Age au diagnostic

Sur l'ensemble des patients suivis en 2017 dont l'âge au diagnostic est connu, soit 6862 patients, l'âge médian au diagnostic est de deux mois (dépistage néonatal).

Sur l'ensemble des 180 patients diagnostiqués en 2017, 116 étaient issus du dépistage néonatal, 64 étaient diagnostiqués sur des signes cliniques évocateurs. Pour ces derniers, l'âge moyen au diagnostic était de 22,9 ans (4).

Les circonstances diagnostiques les plus fréquentes sont regroupées dans la figure suivante.

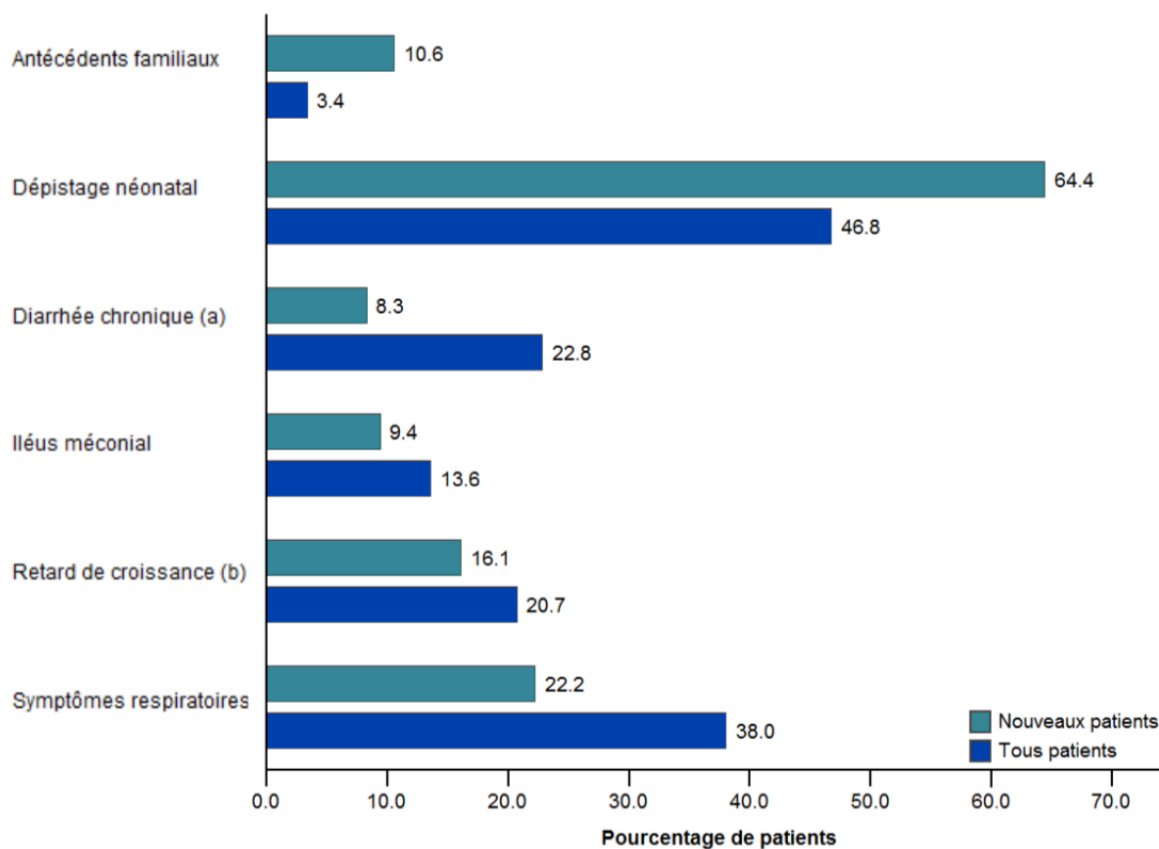


Figure 8 Circonstances du diagnostic les plus fréquentes

1.5 Génétique

La mucoviscidose est une maladie monogénique autosomique récessive, les malades sont homozygotes ou hétérozygotes composites. L'expression phénotypique de la maladie varie en fonction des mutations présentes. La base de données CFTR2 répertorie plus de 2000 mutations différentes du gène CFTR susceptibles de provoquer la maladie, la plus fréquente étant la mutation F508del, rencontrée chez 80% des malades en France.

1.5.1 Le gène CFTR

Le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) a été identifié en 1989, situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31.2). Il s'étend sur 250 kilobases d'ADN et comprend 27 exons. Il est transcrit en un ARN messager de 6,5 kb et code pour la protéine CFTR (12).

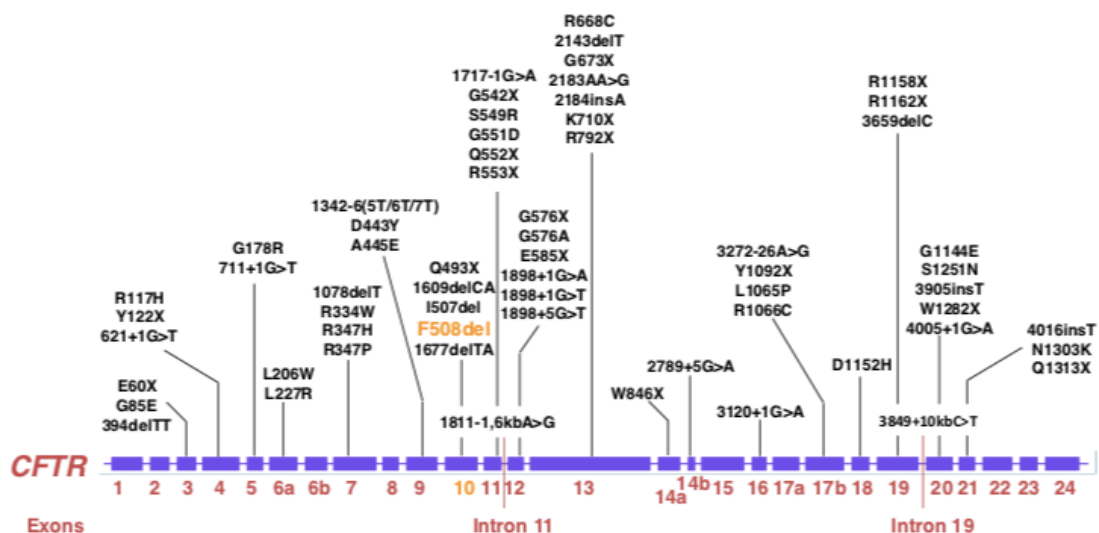


Figure 9 Gène CFTR

La mutation la plus commune est F508del (également notée delta F508, delF508, p.Phe508del ou c.1521_1523delCTT, toutes décrivent la suppression de trois bases ADN codant pour l'acide aminé phénylalanine, entraînant la délétion d'un phénylalanine dans l'exon 10 en position 508). Au moins un exemplaire de cette mutation est retrouvé chez environ 90% des patients atteints de mucoviscidose et 50% sont des homozygotes.

Génotypes	Patients		Age (années)		
	Nombre	%	Moyen	Médian	Max
F508del / F508del	2872	41.4	21.2	20.3	63.1
F508del / Autre	2859	41.2	22.4	20	82.9
Autre / Autre	1020	14.7	22.7	19.4	85.1
Sous Total (génotypes renseignés)	6751	97.4	22	20	85.1
F508del / Non renseigné	46	0.7	38.1	36.9	82.6
Autre / Non renseigné	57	0.8	31.4	31.4	74
Non renseigné / Non renseigné	77	1.1	38	34.7	82.2
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	180	2.6	35.9	33.7	82.6
Total	6931	100			

Registre français de la mucoviscidose 2017

Figure 10 Proportion et âge des patients selon le génotype

1.5.2 Les différentes classes de mutation

Les mutations du gène CFTR peuvent être regroupées en six classes, selon qu'elles affectent la synthèse ou le fonctionnement de la protéine (13). Les mutations de classe I à III s'accompagnent d'un taux de moins de 1% de CFTR fonctionnelle au niveau de la membrane

cellulaire, tandis que les classes IV à VI produisent une protéine CFTR ayant une fonction résiduelle.

- **Mutations de classe I : altération de la production de la protéine**

Causée par des mutations non-sens, faux-sens avec décalage du cadre de lecture ou d'épissage, conduisant à un codon stop, à la terminaison prématurée de l'ARN messager et à l'absence de la protéine CFTR. Ce sont les mutations G542X (2,4%), W1282X, R553X.

Elles concernent 20% des patients atteints de mucoviscidose.

- **Mutations de classe II : altération de la maturation de la protéine**

Les mutations de classe II entraînent une traduction erronée de la protéine CFTR, qui l'empêche de se déplacer vers le bon emplacement cellulaire. La protéine mutée est retenue dans le réticulum endoplasmique puis dégradée par le protéasome. Cette catégorie comprend la mutation F508del (68%).

Les modulateurs de la fonction CFTR nouvellement développés (lumicaftor-ivacaftor ou tezacaftor-ivacaftor) fonctionnent en partie en obligeant la cellule à envoyer la protéine CFTR défectueuse à la surface de la cellule, où elle peut avoir un certain degré de fonction.

- **Mutations de classe III : altération de la régulation du canal chlorure**

Elles conduisent à un défaut d'activation des canaux en réponse à l'ATP, entraînant une absence d'ouverture du canal et donc de courant chlorure. Elles sont appelées mutations gating, G551D (1,6%) est la mutation de classe III la plus fréquente dans les populations caucasiennes, située dans le domaine NBD1 (Nucleotide Binding Domain 1).

Les potentiateurs (Ivacaftor) restaurent l'ouverture de CFTR.

- **Mutations de classe IV : altération de la conduction du canal chlorure**

La protéine CFTR est produite et correctement localisée à la surface de la cellule. Mais la vitesse du flux d'ions et la durée d'ouverture du canal sont réduites par rapport à la fonction CFTR normale. La mutation la plus fréquente est R117H (<1%).

Sur ce type de mutation les potentiateurs sont aussi efficaces.

- **Mutations de classe V-VI : altération de la stabilité de l'ARNm ou de la protéine**

Elles diminuent la quantité de CFTR exprimée à la membrane.

Les mutations de classe V entraînent une diminution quantitative du nombre d'ARNm exprimé, alors que les mutations de classe VI produisent une protéine instable à la membrane apicale (6).

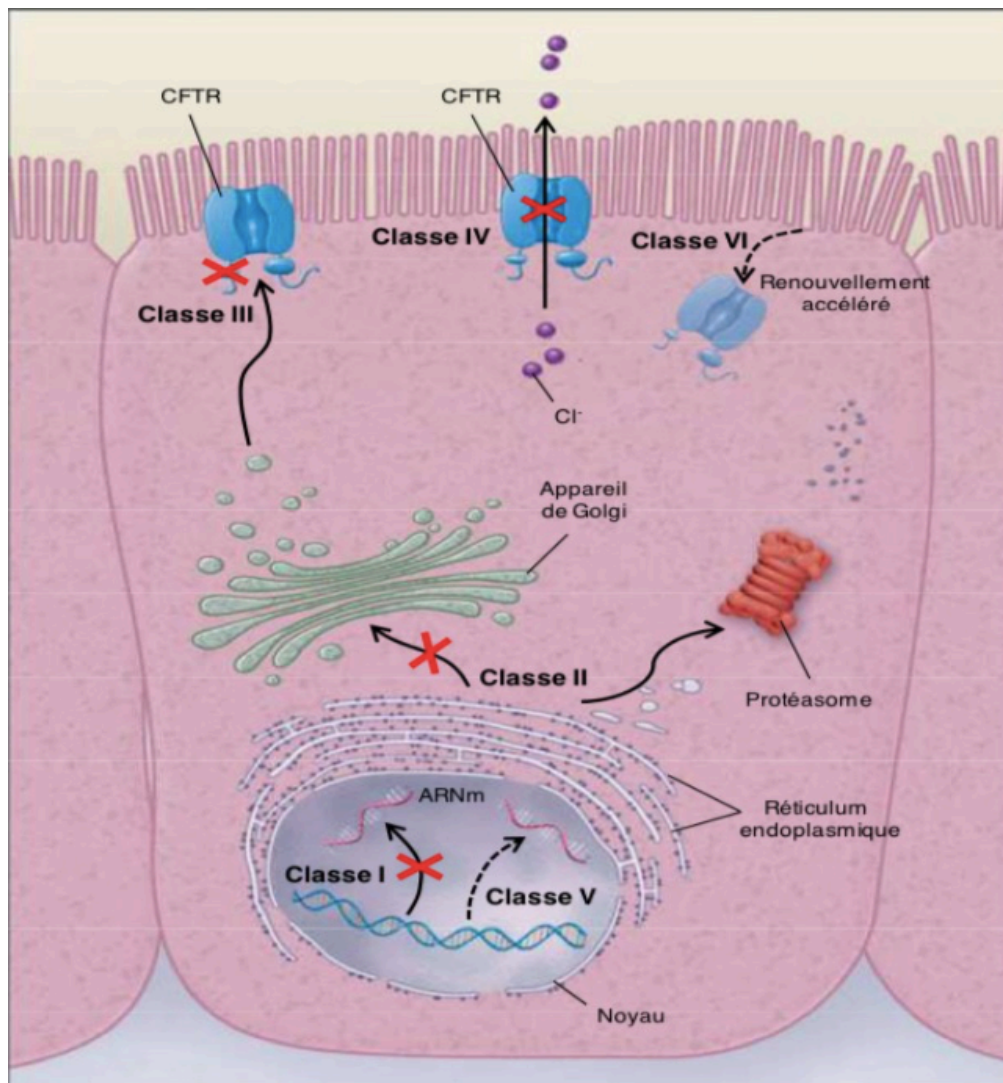


Figure 11 Conséquences fonctionnelles des six classes de mutation du gène CFTR (modifiée d'après (13))

Classe I : défaut de synthèse de CFTR. Classe II : défaut de maturation. Classe III : anomalies de la régulation de CFTR, défaut d'ouverture du canal. Classe IV : anomalies de conduction du canal CFTR. Classe V : anomalies de la transcription. Classe VI : diminution de la stabilité de CFTR.

1.5.3 Relation génotype-phénotype : les gènes modificateurs

L'identification du gène et de ses principales mutations a permis l'initiation d'études pour tenter d'établir des liens entre caractéristiques génotypiques et manifestations cliniques. Les résultats

rapportés n'ont permis de retrouver qu'une association très limitée entre génotype et expression phénotypique, intéressant surtout le pancréas. Concernant l'atteinte des autres organes, aucune relation n'a pu être établie, notamment en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire, la rapidité de sa progression ou la survenue d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les corrélations imparfaites entre génotype et phénotype suggèrent un rôle de modificateurs de gènes. Chaque individu possède une combinaison unique de traits polymorphiques qui modifient la susceptibilité à développer certaines pathologies ou leurs complications, et modulent le type de réponse à un médicament. La recherche de gènes candidats est en cours.

1.5.3.1 Gènes associés à la défense anti microbienne

- La *mannose binding lectin (MBL)* appartient à la famille des collectines et participe à la défense innée antibactérienne. Des polymorphismes du gène MBL2 sont associés à des taux sériques effondrés de MBL et une fonction pulmonaire plus altérée, ainsi qu'une fréquence augmentée de colonisation des voies aériennes à *Pseudomonas aeruginosa* et au complexe *Burkholderia cepacia* (14).
- Le monoxyde d'azote (NO), produit grâce à un groupe d'enzymes appelé *NO synthases (NOS)* a une action antimicrobienne reconnue. Le NO exhalé est diminué dans la mucoviscidose. Texereau et al. ont décrit une association entre polymorphisme du gène NOS1 et déclin de la fonction pulmonaire chez 59 patients atteints de mucoviscidose (15).

1.5.3.2 Gènes associés à la réponse immuno inflammatoire

- Le *tumor necrosis factor- α (TNF-alpha)*, cytokine pro-inflammatoire produite principalement par les macrophages, a été retrouvé à des taux élevés dans les voies respiratoires de malades atteints de mucoviscidose. Des polymorphismes du gène semblent associés à un tableau de bronchite chronique et peuvent augmenter la sensibilité à l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (16).
- Des polymorphismes du gène du facteur de croissance *TGF-beta*, cytokine ayant des propriétés pro et anti-inflammatoires favorisant la prolifération des fibroblastes et la déposition du collagène, ont été associés à une maladie pulmonaire plus grave chez des patients homozygotes F508del et une apparition plus précoce de l'insuffisance pancréatique et de la primo infection à *P. aeruginosa* (17).

1.6 Manifestations respiratoires de la mucoviscidose

1.6.1 Symptômes respiratoires

La mucoviscidose est une maladie multisystémique chronique et progressive, la pathologie pulmonaire reste la principale cause de morbidité et de mortalité des patients.

A la naissance, le poumon des patients est sain, mais prédisposé à être colonisé par des bactéries pathogènes. La colonisation est précoce, les données du Registre National de la Mucoviscidose indiquent que 50% des enfants entre 0 et 4 ans sont porteurs de *Staphylocoque aureus* et plus de 20% de *Pseudomonas aeruginosa* (4). Les symptômes respiratoires de la mucoviscidose débutent tôt dans la vie. En l'absence de dépistage néonatal, la maladie pulmonaire est le principal signe chez 40% des enfants atteints (4).

Chez le jeune enfant, la présentation clinique est peu spécifique, les symptômes sont principalement une toux persistante, des bronchites récidivantes souvent sifflantes chez le nourrisson, traînantes. Chez l'enfant plus âgé, apparaît une toux grasse chronique, des expectorations mucopurulentes, une cyanose et un hippocratisme digital, signant l'insuffisance respiratoire chronique. La maladie pulmonaire est marquée principalement par des poussées de surinfection participant au déclin de la fonction respiratoire. Les complications respiratoires aiguës sont des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë, de pneumothorax, d'hémoptysie, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, les infections à mycobactéries atypiques.

A terme, la maladie pulmonaire chronique peut entraîner une hypertension pulmonaire induite par une hypoxémie alvéolaire, une acidose, une hypercapnie et une inflammation chronique. Parmi les patients mucoviscidosiques transplantés, 10% avaient une hypertension pulmonaire. L'hypertension pulmonaire est associée à une survie plus mauvaise, chez des patients ayant une atteinte pulmonaire plus grave (VEMS < 40%).

1.6.2 Mécanismes de l'atteinte respiratoire

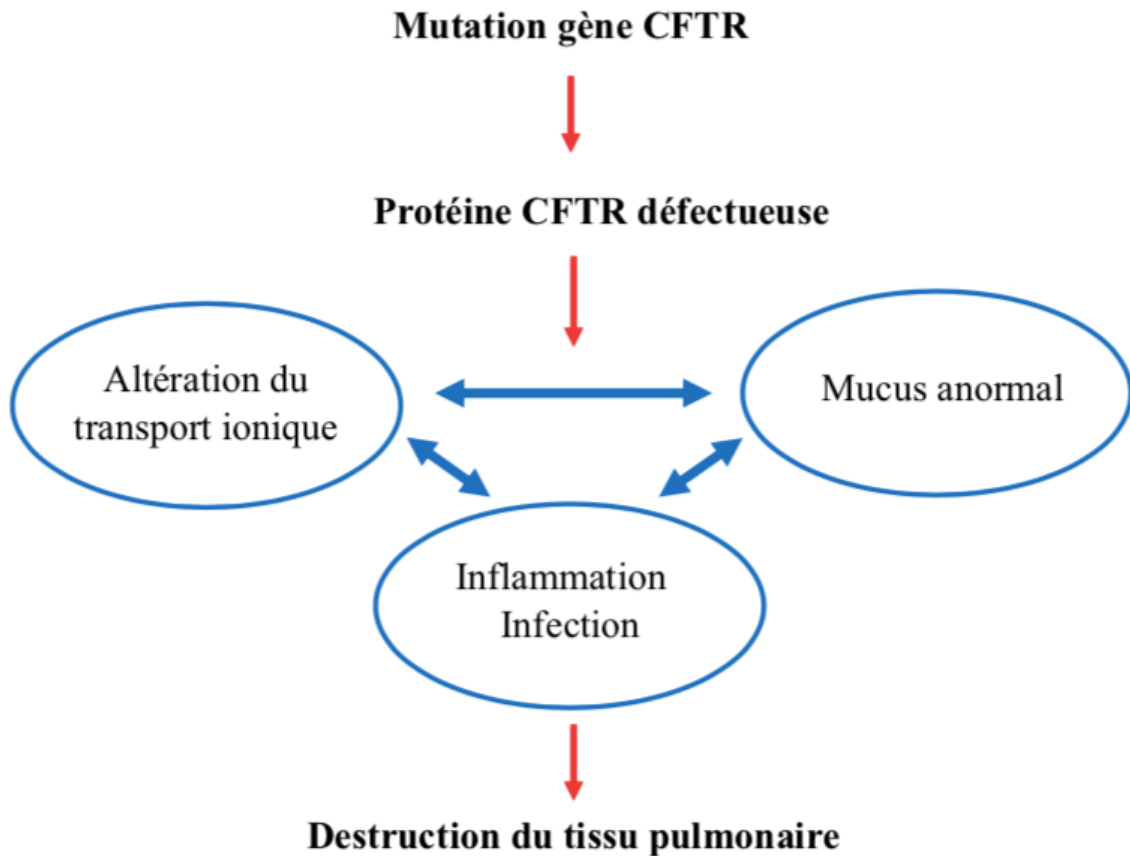


Figure 12 Mécanismes de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose

1.6.2.1 Transport ionique altéré

L'altération du transport ionique du fait de l'absence de CFTR entraîne une réduction et une déshydratation du liquide de surface des voies aériennes (défaut de sécrétion de chlore, hyperabsorption de sodium et d'eau) conduisant à une altération de la clairance muco ciliaire.

1.6.2.2 Mucus anormal

Le mucus déshydraté est épais, visqueux et riche en nutriments. Il favorise la colonisation par des pathogènes spécifiques comme *Staphylocoque aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* par l'augmentation des ligands de surface (glycolipides, asialo-GM1), la diminution de l'internalisation et de la dégradation des bactéries. Les facteurs de défense innée sont diminués (défensines, peptides anti microbiens du surfactant, Nitric Oxyde Synthase) par les produits bactériens et l'élastase des polynucléaires neutrophiles (6).

1.6.2.3 Inflammation dérégulée

La réponse inflammatoire est dérégulée et exagérée (18). L'infection des voies respiratoires entraîne un afflux de polynucléaires neutrophiles et une infiltration massive de cellules inflammatoires dans le tissu pulmonaire. Les polynucléaires neutrophiles libèrent de l'élastase qui participe à la destruction des tissus, ainsi que de l'ADN et des protéines de la matrice du cytosol qui contribuent à l'augmentation de la viscosité du mucus des voies respiratoires.

1.6.2.4 Infection chronique

Les bactéries s'adaptent à l'environnement mucoviscidose, notamment le *Pseudomonas aeruginosa* qui se développe sous forme de microcolonies entourées d'exopolysaccharides (alginates) formant une large matrice appelée *slime* unissant les bactéries entre elles et aux autres structures contaminées. Les souches capables de produire assez d'alginates sont dites « mucoïdes », elles peuvent atteindre deux à trois fois le poids de la bactérie, contribuant à la viscosité du mucus (19). Plusieurs facteurs dont l'osmolarité élevée et la présence de glycoprotéines anormales agissent sur les gènes de régulation et provoquent la synthèse d'alginate (20).

L'inflammation chronique entraîne des bronchiectasies, les parois bronchiques affaiblies limitent l'efficacité du transport mucociliaire et augmentent le risque d'infection. L'épithélium des voies respiratoires est hyperplasique, des bouchons de matériel mucoïde et de cellules inflammatoires sont présents dans la lumière bronchique. La vitesse de progression de la maladie pulmonaire varie considérablement selon le génotype, les facteurs environnementaux, la fréquence et l'agressivité du traitement des infections récurrentes.

1.6.3 Bactéries pathogènes

Les infections bronchiques surviennent dès les premiers mois de vie. Bien qu'une définition prospective applicable d'une exacerbation pulmonaire n'ait pas été développée, Smyth définit en 2017 une exacerbation pulmonaire par au moins quatre des 12 symptômes ou signes suivants (21) : modification des crachats, hémoptysie ou aggravation d'une hémoptysie, aggravation de la toux, aggravation de la dyspnée, malaise, asthénie ou léthargie, température supérieure à 38°C, anorexie ou perte de poids, douleur des sinus, modification de l'auscultation thoracique, diminution de la fonction pulmonaire de plus de 10% par rapport à une valeur précédemment enregistrée, modifications radiographiques en faveur d'une infection pulmonaire (22).

Les infections à *Staphylocoque aureus* et *Haemophilus influenzae* sont les plus fréquentes dans les premières années de vie (4), avant l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. Elles peuvent initialement être éradiquées par un traitement antibiotique adapté, mais après une période d'éradication variable, l'infection devient chronique. Les poussées de surinfection deviennent de plus en plus fréquentes et sévères. Ceci peut être lié à une plus grande fréquence de la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, à l'apparition de souches mucoïdes et multirésistantes ainsi qu'à la présence d'autres bacilles gram négatifs multirésistants comme *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Achromobacter xylosoxidans* (23). Enfin, il n'est pas rare qu'une colonisation bronchique à des champignons apparaisse dans l'adolescence ou à l'âge adulte (*Aspergillus fumigatus* est présent chez près de 58% des patients adultes) (24), sans qu'il soit possible d'en préciser la signification pronostique.

1.6.3.1 *Haemophilus influenzae* (HI)

C'est un des agents pathogènes les plus fréquents chez le jeune enfant (25). Son rôle délétère sur l'épithélium respiratoire est moindre que celui du *Staphylocoque aureus* ou du *Pseudomonas aeruginosa*. Il est rarement responsable de colonisation chronique.

1.6.3.2 *Staphylocoque aureus* (SA)

Il a été le premier germe reconnu comme responsable d'infection broncho-pulmonaire chez les patients les plus jeunes (26). Avant l'ère des antibiotiques, il représentait la première cause de mortalité des enfants atteints de mucoviscidose. La colonisation débute par un portage nasal, puis le staphylocoque pénètre dans le tractus bronchique, grâce à la diminution de la clairance mucociliaire. Son adhésion est facilitée par la liaison de certains constituants de sa paroi (acide teichoïque) à la fibronectine des cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire et par la présence de récepteurs bactériens comme l'asialoganglioside-1 (aGM1). Les infections virales favorisent la colonisation à SA en dénudant les membranes basales. Il participe à la dégradation tissulaire et favorise la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* par la sécrétion de facteurs de virulence comme l'alpha-hémolysine ou la hyaluronidase, en démasquant les récepteurs épithéliaux. Il s'organise en colonies, ce qui favorise l'infection et le passage à la chronicité (27). Au cours des vingt dernières années, même si la prévalence reste faible dans la mucoviscidose, on a vu se développer des souches résistantes à la méthicilline. L'acquisition du gène *MecA* les rend résistants à toutes les beta-lactamines. Une contamination hospitalière est souvent évoquée, nécessitant la mise en place de mesures d'hygiène strictes pour prévenir les infections croisées (25).

1.6.3.3 *Pseudomonas aeruginosa* (PA)

La primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* apparaît en moyenne entre 8 et 10 ans. Cependant 20% des nourrissons sont colonisés dès la première année de vie. L'origine de PA dans les prélèvements bronchiques est principalement aérienne, à partir de l'environnement domestique des patients. 95% des patients en phase terminale sont colonisés (28).

La colonisation bronchique à PA dans la mucoviscidose est caractérisée par son regroupement en microcolonies. Il est capable d'acquérir un type « mucoïde » qui le rend insensible aux défenses innées et acquises de l'hôte, résistant aux antibiotiques et s'associant à un déclin plus rapide des fonctions respiratoires (29). L'incidence des souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de la maladie respiratoire. Le phénotype de résistance permet de guider la stratégie antibiotique et le suivi thérapeutique.

Il produit des toxines et enzymes (exotoxine A, exoenzyme S, protéases, élastase, caséinase, collagénase, pyoverdine, hémolysine) contribuant aux lésions pulmonaires au cours des premiers mois de l'infection, puis la réponse immunitaire s'organise et les lésions inflammatoires bronchiques qui continuent de se développer sont liées à la présence de complexes immuns (30). Ceux-ci activent la voie du complément, le chimiotactisme et la libération d'histamine, de sérotonine et de protéases par les polynucléaires neutrophiles (28).

Dès la primo-infection, l'acquisition de PA est associée à un déclin significatif du score radiologique et du VEMS/CV (-1,81%/an après, -1,29% avant) (31). Les souches de primo-infections sont généralement non mucoïdes. L'infection chronique est définie au bout de 6 mois de colonisation dès lors qu'il existe trois ECBC successifs à un mois d'intervalle identifiant le PA ($\geq 10^6$ CFU/ml) et/ou la présence d'au moins 2 arcs de précipitines antipyocyaniques. Un nombre élevé de précipitines est associé à un mauvais pronostic.

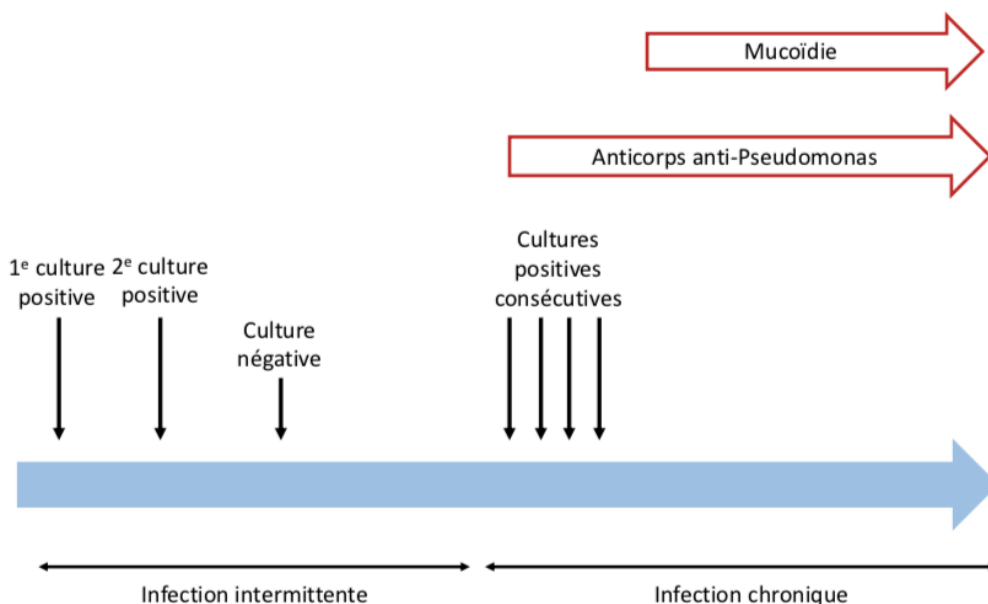


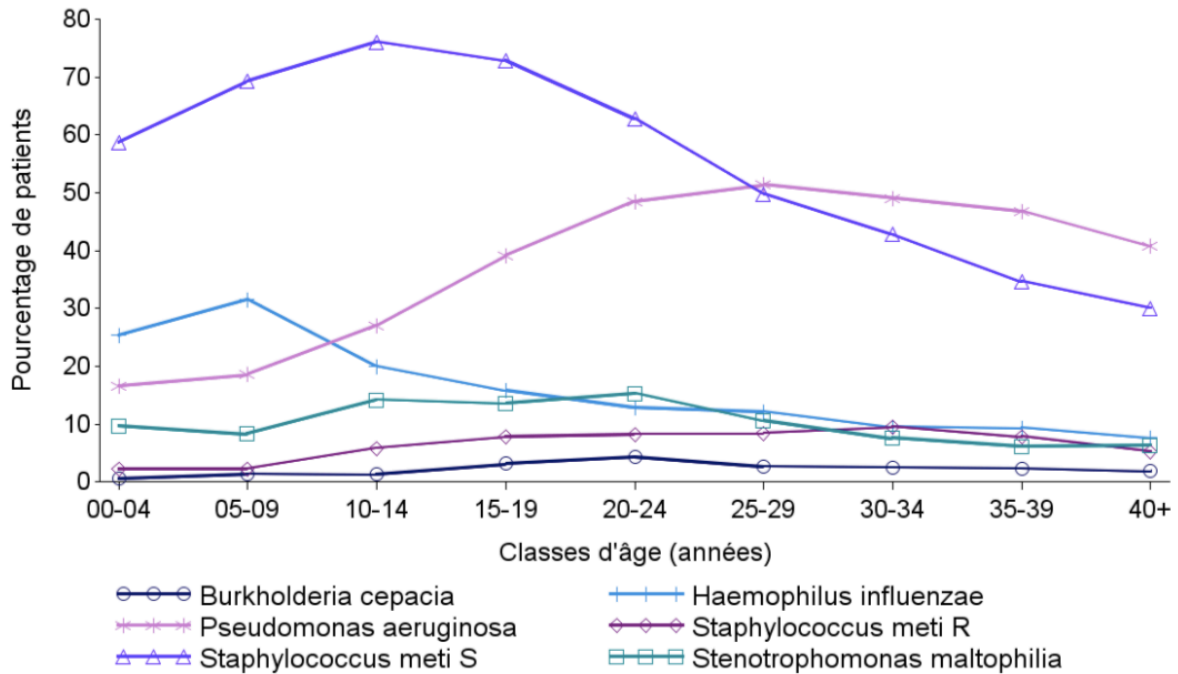
Figure 13 Histoire naturelle de la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*

1.6.3.4 *Burkholderia cepacia* (BC)

Burkholderia cepacia, mis en évidence par Burkholder en 1950 à partir du bulbe d'oignon (cepa), est un bacille à gram négatif considéré comme un pathogène opportuniste à l'origine d'infections nosocomiales. Sa responsabilité au cours des infections chez les patients atteints de mucoviscidose a été observée pour la première fois aux États-Unis dans les années 1970. La sévérité des infections à BC est variable, allant du simple portage chronique à l'infection grave évoluant vers un décès en quelques semaines ou mois. BC est caractérisé par une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques actifs contre le PA, notamment des carboxypénicillines, aminosides, colistine. Pour ce type de germe, il existe un intérêt de triples associations synergiques telles que le meropenem associé à la rifampicine et la tobramycine ou ciprofloxacine (32)(33).

1.6.3.5 *Stenotrophomonas maltophilia* (SM)

La colonisation chronique à *Stenotrophomonas maltophilia* augmente avec l'âge. SM survit après exposition à de fortes concentrations de tobramycine (34). Les antibiotiques les plus fréquemment actifs sont le cotrimoxazole, la tazocilline et les quinolones. Les macrolides associés au cotrimoxazole, à la ceftazidime ou à la doxycycline peuvent être actifs (35).



Registre français de la mucoviscidose 2017

Figure 14 Bactéries cliniquement importantes

1.6.4 Suivi

1.6.4.1 Fonction respiratoire

La surveillance de la fonction respiratoire et de l'obstruction bronchique est pluriannuelle par les courbes débit volume en spirométrie (VEMS), la surveillance de la saturation en oxygène et des tests d'efforts. Le VEMS est le reflet de la sévérité de l'atteinte respiratoire, exprimé en pourcentage des valeurs attendues pour l'âge et la taille. L'évaluation de la fonction pulmonaire par spirométrie peut être réalisée à partir de 3 ans chez les enfants en utilisant des critères d'acceptabilité modifiés, elle est fiable à partir de 6 ans. Elle est effectuée généralement tous les trois mois. Facteur déterminant du pronostic, le VEMS se dégrade en moyenne de 1,5% par année. Un VEMS inférieur à 30% a été considéré comme un critère de gravité justifiant une inscription sur liste de transplantation pulmonaire (23).

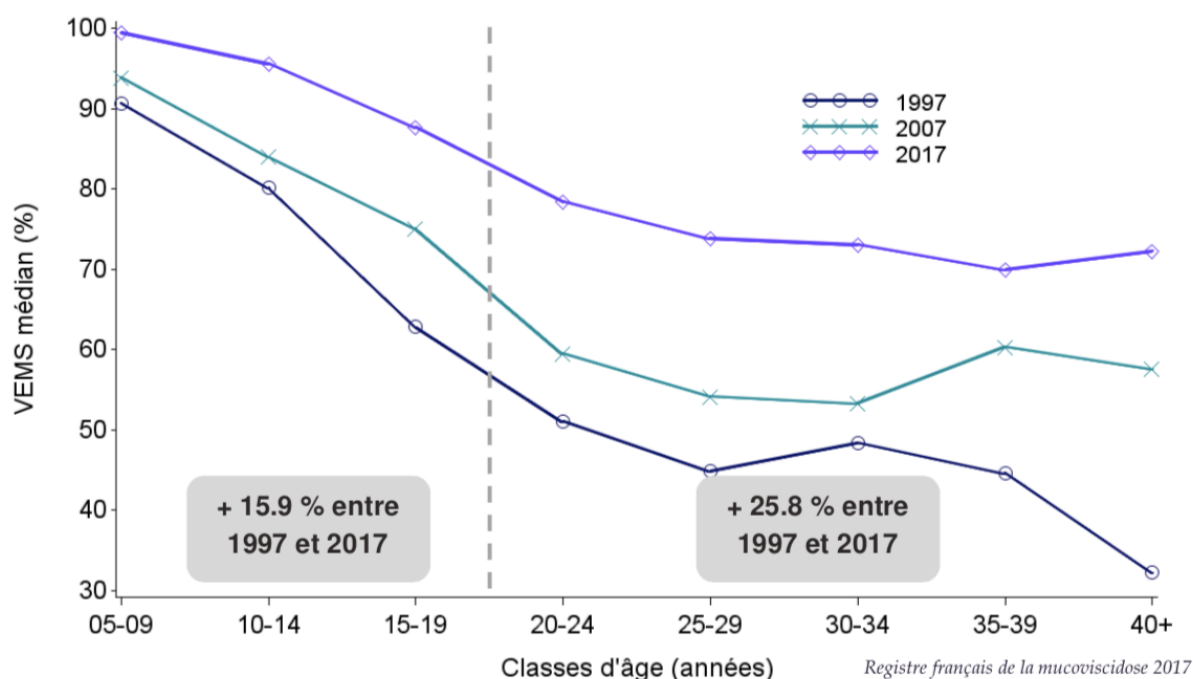


Figure 15 VEMS (%) médians par âge en 1997,2007 et 2017

Le VEMS (%) collecté était le dernier de l'année de 1992 à 2010 et le meilleur de l'année à partir de 2011. Le VEMS médian des patients de 6 à 19 ans était de 78.6 % en 1997 et 94.5 % en 2017. Il était de 47.8 % en 1997 et 73.6 % en 2017 pour les 20 ans et plus.

1.6.4.2 Radiologique

Le suivi de l'imagerie thoracique est effectué par radiographie thoracique et scanner afin d'évaluer la distension pulmonaire, l'apparition de bronchiectasies et de bouchons muqueux. Le scanner thoracique permet de détecter une atteinte bronchique de façon très précoce, une distension et un épaississement des parois bronchiques sont déjà visibles chez les nourrissons (36). Les lésions sont classiquement prédominantes au niveau des lobes supérieurs.

1.6.4.3 Bactériologique

Le suivi régulier des examens de crachats permet de mettre en évidence les germes responsables des surinfections bronchiques et de les traiter au plus tôt. Les prélèvements bactériologiques doivent être réalisés à la fin d'une séance de kinésithérapie respiratoire, y compris chez les patients asymptomatiques. L'examen cytobactériologique des expectorations (ECBC) est un reflet fiable de la flore bactérienne (37), mais il convient de souligner la difficulté des prélèvements de bonne qualité chez les nourrissons et les jeunes enfants. Des données comparant les résultats des prélèvements oropharyngés aux données du lavage broncho-alvéolaire (LBA) montrent pour *Haemophilus influenzae* et *Staphylocoque aureus* une valeur

prédictive négative élevée alors que la valeur prédictive positive est faible (38), posant le problème de la nature du prélèvement capable d'informer sur la présence d'un germe dans les voies aériennes inférieures.

En pratique, la surveillance microbiologique s'effectue à chaque consultation par un prélèvement des crachats. L'ECBC quantitatif est fondamental pour détecter et surveiller l'infection bronchique. L'infection est affirmée sur plus de 10^6 CFU/ml. La recherche de faibles quantités de bactéries ($< 10^3$ CFU/ml) permet d'agir précocement tant que l'inoculum bactérien est peu important. Le LBA est réservé à une dégradation de l'état respiratoire clinique ou radiologique avec des ECBC négatifs ou chez des nourrissons.

1.7 Autres manifestations cliniques

1.7.1 Atteintes digestives

Les manifestations digestives de la mucoviscidose dues au dysfonctionnement de CFTR sont des anomalies de la motricité digestive, iléus méconial, prolapsus rectal, syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID), reflux gastro-œsophagien, constipation, troubles de l'absorption et de la perméabilité intestinale. Elles entraînent une malabsorption des nutriments par les entérocytes, une majoration de la perméabilité intestinale source d'intolérance aux protéines de lait de vache plus fréquente.

1.7.2 Atteinte pancréatique

L'atteinte pancréatique exocrine est présente chez 85% des patients. Elle résulte de l'accumulation de bouchons muqueux dans les canaux pancréatiques, responsable d'une obstruction canalaire et d'une dégénérescence du tissu pancréatique avec atrophie des acini et transformation graisseuse du pancréas. Il existe alors une insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine entraînant une maldigestion et malabsorption des graisses et des protéines.

Les symptômes sont une diarrhée graisseuse avec des selles fréquentes, un retard de croissance staturo-pondéral, une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en acides gras essentiels. Le diagnostic repose sur le dosage de la stéatorrhée : recueil de selles pendant au moins trois jours consécutifs et mesure de la quantité des graisses fécales (g/24H), avec relevé des ingesta en parallèle. Idéalement, il convient de calculer le coefficient d'absorption des graisses,

pathologique s'il est inférieur à 90-93%. Si le relevé des ingesta est impossible, on peut mesurer uniquement la stéatorrhée, pathologique si supérieure à 4-5 g/24h. Le suivi de la stéatorrhée permet aussi d'évaluer l'efficacité des extraits pancréatiques si besoin. Le dosage de l'élastase fécale est moins contraignant car ne nécessite qu'un seul échantillon de selles.

L'atteinte pancréatique endocrine est moins fréquente, elle ne concerne que 1,5% des patients à 10 ans, 13% à 20 ans, 50% à 30 ans. Il s'agit à la fois d'un diabète de type 1 (destruction des îlots de Langerhans non auto-immune, effective à partir de 50% des îlots détruits) et de type 2 (intolérance au glucose sans insulino-résistance ni variation de l'insulino-sensibilité).

Le diabète est souvent asymptomatique et silencieux : polydipsie, perte pondérale, retard de croissance, détérioration de la fonction respiratoire, infections... Le diagnostic s'effectue par des tests biologiques : glycémies à jeun et HGPO.

1.7.3 Atteintes hépatobiliaires

L'accumulation d'un matériel granuleux dans les canalicules biliaires intra hépatiques entraîne une cholestase. Initialement, on constate seulement des anomalies biologiques, pouvant aboutir au développement progressif d'une cirrhose. La fréquence de l'atteinte hépatique augmente avec l'âge. Les complications vésiculaires sont fréquentes, le plus souvent asymptomatiques. On observe une microvésicule chez 25% des patients, la survenue de lithiase chez 50% des adultes. Dans 25% des cas, l'atteinte hépatique est modérée, avec apparition d'une hépato et/ou splénomégalie, d'anomalies biologiques (augmentation des gamma GT et des transaminases) et d'anomalies échographiques : anomalies de l'écho structure du foie ou signes d'hypertension portale. Dans 30 à 50% des cas, il existe une stéatose hépatique. La cirrhose biliaire focale/multi lobaire n'est retrouvée que dans 2 à 5% des cas.

Les complications surviennent suite à une hypertension portale avec varices œsophagiennes, risque d'hémorragie digestive et insuffisance hépatocellulaire, avec 3 à 8% de décès.

Le suivi s'effectue par un bilan hépatique et échographie annuel, scanner ou IRM abdominale en cas de doute. On réalisera une fibroscopie œsogastrique à la recherche de varices œsophagiennes ou gastriques en cas de cirrhose ou d'hypertension portale.

1.7.4 Atteinte osseuse

Les patients présentent une déminéralisation osseuse avec ostéopénie (85% des adultes) et ostéoporose (13 à 50% des adultes). Les facteurs de risque de l'atteinte osseuse sont une malabsorption mal compensée, une dénutrition, un déficit en vitamine D ou K, l'inflammation respiratoire mal contrôlée, la corticothérapie systémique ou inhalée, la sédentarité.

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie à partir de 8 ans, et un bilan biologique phosphocalcique annuel.

1.7.5 Atteintes rénales

Avec l'allongement de l'espérance de vie des patients, le risque d'insuffisance rénale est devenu préoccupant. Au niveau du rein, la protéine CFTR intervient surtout dans la régulation du transport du chlore à travers les membranes cellulaires par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, mais également au niveau des canaux sodés, potassiques et chlorés. Même si le gène CFTR s'exprime au niveau de tous les segments néphroniques (39), une atteinte rénale primitive ne semble pas être une caractéristique de la mucoviscidose, en dehors de la réduction de ses capacités à concentrer et diluer les urines et à sécréter le chlorure de sodium entraînant une tubulopathie proximale à minima.

Les atteintes rénales prennent une place croissante dans l'histoire de la mucoviscidose (40), du fait notamment des infections répétées, de l'antibiothérapie qu'elles nécessitent et de l'apparition d'un diabète. L'utilisation répétée de médicaments néphrotoxiques dans le traitement des exacerbations pulmonaires, en particulier les aminosides et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner des lésions rénales irréversibles (41).

Les patients sont plus à risque de développer des lithiases rénales ou une néphrocalcinose du fait d'une sécrétion accrue de facteurs favorisant la lithogénèse comme l'oxalate ou le calcium et d'une excrétion réduite de facteurs inhibiteurs tels que le citrate (42)(43). Enfin, les patients sont à risque de déshydratation aiguë ou chronique, secondaire aux sueurs et diarrhées, aggravées par les efforts et périodes de fortes chaleurs (44).

1.8 Prise en charge

La prise en charge du nourrisson atteint de mucoviscidose s'organise autour des CRCM, faisant appel à des équipes multidisciplinaires et aux réseaux ville-hôpital entre centre de soins et praticiens libéraux (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers).

1.8.1 Respiratoire

Le traitement à visée respiratoire repose sur la kinésithérapie respiratoire et les antibiotiques quel que soit l'âge.

1.8.1.1 Kinésithérapie respiratoire

Elle est débutée dès les premiers mois de vie. Il n'y a pas de consensus sur la fréquence à proposer initialement chez le nourrisson, elle sera guidée par la clinique. Elle devient progressivement quotidienne. Il s'agit de séances de drainage bronchique, passive puis active dès que l'âge le permet. La pratique d'un sport est recommandée quel que soit l'âge, car l'exercice physique favorise l'expectoration et renforce les muscles respiratoires (45).

1.8.1.2 Fluidifiants bronchiques

Les modificateurs des sécrétions bronchiques facilitent le drainage bronchique. La rh-DNase recombinante humaine facilite la kinésithérapie respiratoire et améliore la fonction respiratoire (22). Le sérum salé hypertonique, utilisé à concentrations variables (3 à 7%) a été proposé pour augmenter l'hydratation des sécrétions bronchiques et améliorer la clairance muco-ciliaire, il n'améliore pas la fonction respiratoire à long terme, mais permet de diminuer la fréquence des surinfections bronchiques (46).

1.8.1.3 Traitement anti infectieux

Toute exacerbation pulmonaire aigüe nécessite un traitement par antibiotiques adaptés, les recommandations ont été écrites par la CFF en 2009 (47) à partir d'études portant pour la plupart sur des adultes, le comité suggérant que le pédiatre tienne compte de ces recommandations tout en tenant compte des différences telles que la taille corporelle.

L'infection à *Haemophilus influenzae* est traitée par antibiothérapie per os pendant 14 jours, le plus souvent en monothérapie par amoxicilline ou amoxicilline-acide clavulanique en trois

prises par jour (28). L'éradication est habituellement rapidement obtenue, le passage à la chronicité est rare.

L'infection à *Staphylocoque aureus* est traitée différemment selon la sévérité clinique, le statut de colonisation chronique ou la co-infection à d'autres germes comme le *Pseudomonas aeruginosa*. Le SA méti-sensible est traité par oxacilline ou cloxacilline en première intention, per os pendant 14 jours, amoxicilline-acide clavulanique s'il est associé à HI, rifampicine et ciprofloxacine en association en cas de co-infection avec le PA chez l'enfant de plus de cinq ans. Pour les SA méti résistants, l'alternative comprends les glycopeptides : vancomycine, teicoplanine, rifampicine, fosfomycine et synergistines. L'éradication de SA est habituellement transitoire (25).

La prophylaxie primaire par antibiothérapie orale continue afin d'éviter l'acquisition du *Staphylocoque aureus* est discutée depuis de nombreuses années. Une méta analyse révisée en 2014 a repris les résultats de quatre essais randomisés comparant une antibiothérapie prophylactique continue pendant au moins un an à une antibiothérapie intermittente administrée en cas d'exacerbation, incluant au total 305 enfants de 0 à 7 ans. Ces études étaient anciennes et présentaient des limites de méthodologie ou d'effectif de patients. Il y avait significativement moins de portage de SA chez les enfants du groupe prophylaxie primaire pendant les six premières années de vie. Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant la fonction respiratoire des enfants inclus (VEMS et CVF) et le statut nutritionnel, il était impossible de tirer des conclusions sur l'effet de la prophylaxie sur l'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa*. Il n'y avait pas de différence significative concernant les effets indésirables. Les preuves sont insuffisantes pour recommander la prophylaxie antibiotique continue primaire à ce jour (48).

Concernant la question de la prophylaxie secondaire de l'infection à SA, l'éventualité d'une rechute rapide de la symptomatologie clinique respiratoire dès l'arrêt des antibiotiques et l'aggravation des lésions pulmonaires posent un tout autre problème. Les données de la littérature sont rares, par analogie avec l'infection chronique à PA où le traitement prophylactique a montré son efficacité, un traitement anti-staphylococcique peut se justifier. Il n'y a pas de règles quant à l'utilisation d'une antibiothérapie alternée associant oxacilline, cotrimoxazole et synergistine par exemple, ou l'utilisation du même antibiotique au long cours en ce qui concerne la fonction respiratoire ou l'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* (49).

L'agent pathogène le plus couramment identifié dans les cultures des ECBC est le *Pseudomonas aeruginosa*. Le choix de l'antibiotique et l'utilisation d'un traitement unique ou combiné sont des domaines controversés. Les avantages de la thérapie combinée sont un plus large éventail de modes d'action, une synergie possible et une réduction des organismes résistants. Les avantages de la monothérapie comprennent un coût inférieur, une facilité d'administration et une réduction de la toxicité liée aux médicaments. L'efficacité d'une antibiothérapie simple comparée à une association dans la mucoviscidose a été évaluée par une méta-analyse en 2014 (50). Huit études ont été retenues, deux sous-groupes analysés : comparaison beta-lactamine contre association beta-lactamine/aminoside et comparaison aminoside contre association beta-lactamine/aminoside. Parmi ces études, six d'entre elles ont été publiées avant 1988. L'hétérogénéité de ces essais était considérable, certains comportaient des failles dans le processus de randomisation ou des échantillons de petite taille. La méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre la monothérapie et la bithérapie concernant la fonction respiratoire (VEMS et CVF), les scores de symptômes (qualité de vie, état nutritionnel, traitement supplémentaire requis, durée d'hospitalisation, score de radiographie pulmonaire), les effets indésirables néphrologiques et auditifs et les résultats quantitatifs microbiologiques des expectorations. Cependant, on note une augmentation des résistances aux antibiotiques dans le groupe monothérapie. Devant l'absence de preuves suffisantes concernant l'efficacité d'une monothérapie, il reste donc recommandé d'utiliser une combinaison d'antibiotiques pour le traitement des exacerbations.

La durée du traitement antibiotique par voie intra veineuse est de deux semaines dans la plupart des centres. Certaines études ont montré que cette approche était efficace pour diminuer le nombre de colonies dans les expectorations (51). Il a été démontré que la thérapie intraveineuse programmée et régulière, ainsi que d'autres interventions telles que le traitement précoce et le regroupement en cohortes avaient un effet bénéfique sur la prévalence de *P. aeruginosa* (52).

Lors de la primo-infection à PA, les souches de primo-infection sont non mucoïdes et sensibles aux antibiotiques. On peut espérer une éradication transitoire du germe. Aucun consensus n'a été établi pour le traitement des primo-colonisations (53). Elles peuvent être spontanément transitoires, cependant le traitement des primo-infections sans attendre l'apparition de signes cliniques prévient ou retarde le passage à la chronicité (54).

Certaines équipes préconisent un traitement par quinolone orale suivi de nébulisations de colistine pendant 3 mois (52), d'autres une association intraveineuse de beta-lactamine et

aminoside pendant 15 à 21 jours, suivie de nébulisations d'antibiotiques pendant 3 à 6 mois (19). L'antibiothérapie par voie inhalée seule est également une approche intéressante, permettant d'obtenir de fortes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire et réduisant le niveau d'exposition systémique au médicament et donc sa toxicité (55). La tobramycine inhalée en deux administrations quotidiennes pendant 28 jours a montré son efficacité dans le cadre de l'éradication de PA lors d'infections précoces dans une étude pédiatrique portant sur 123 patients (56). Plus récemment, l'aztréonam en inhalation en trois administrations quotidiennes pendant 28 jours a aussi montré son efficacité dans l'éradication du PA, chez des enfants de 3 mois à 18 ans présentant une primo infection à PA, avec des taux d'éradication de 75% 4 semaines après la fin du traitement (57).

Lors du passage à l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, les antibiotiques doivent être choisis en fonction de leur bactéricidie, de leur pénétration dans les sécrétions bronchiques et de leur tolérance. D'autres critères doivent aussi être pris en compte : la CMI, la CMB, le quotient inhibiteur (rapport concentration locale/CMI). Le caractère chronique de l'infection broncho-pulmonaire impose une stratégie à long terme afin d'éviter l'apparition précoce de souches multi résistantes, il convient d'utiliser des carboxy- ou uréidopénicillines avant les céphalosporines. Une bithérapie associant une beta lactamine et un aminoside en limite le risque. De fortes posologies doivent être utilisées du fait de la pharmacocinétique particulière. Il existe chez le patient atteint de mucoviscidose un raccourcissement de la demi-vie et une augmentation du volume de distribution (58). Un inoculum bactérien élevé (10^6 à 10^9 CFU/ml) est habituellement retrouvé, responsable d'un effet inoculum sur certains antibiotiques (augmentation des CMI liée à l'augmentation de l'inoculum).

Les cures antibiotiques sont proposées régulièrement, deux à quatre fois par an, sans attendre l'apparition de signes cliniques (59). L'efficacité de la cure sera jugée sur la clinique : diminution de la bronchorrhée, prise de poids, l'ECBC, les explorations fonctionnelles respiratoires et la radiographie thoracique, pendant 1 à 3 mois après la fin de la cure. La majorité des équipes a adopté le principe des cures séquentielles systématiques tous les 3 à 4 mois à partir de l'expérience scandinave (60), qui a rapporté une réduction du taux de mortalité annuelle de 10 à 20%. Les beta-lactamines sont des antibiotiques ayant un profil pharmacocinétique temps-dépendant, administrés en trois injections quotidiennes ou en perfusion continue (ceftazidime, tazocilline).

Les aminosides sont administrés en dose unique journalière. La surveillance du traitement antibiotique est indispensable du fait de posologies élevées, de variations intra-individuelles et de leur potentiel élevé de néphro- et ototoxicité. Ils doivent être adaptés à chaque nouvel emploi. La réalisation d'un audiogramme haute fréquence annuelle est recommandée, ainsi que la surveillance régulière de la fonction rénale par la créatinine sanguine.

Le traitement antibiotique doit être réalisé par voie intra veineuse à domicile ou en milieu hospitalier. Le milieu hospitalier est à privilégier pour les patients les plus graves ou avec comorbidités. Les cures sont de plus en plus souvent réalisées à domicile à l'aide de diffuseurs portables qui facilitent l'autonomie des patients, permettant de ne pas les couper de leur environnement familial et scolaire. La mise en place de PICC line ou de cathéters centraux avec chambre implantable améliore le confort des patients et est indiquée en cas de difficultés d'abord veineux. La fréquence des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse est élevée. En 2017, 1300 cures ont été réalisées chez les enfants et adolescents de moins de vingt ans. (4)

L'absence d'éradication de PA en fin de cure n'est pas nécessairement corrélée à de mauvais résultats cliniques. Certains antibiotiques utilisés à des concentrations sub-inhibitrices limitent le relargage in vivo des exoenzymes sécrétées par PA.

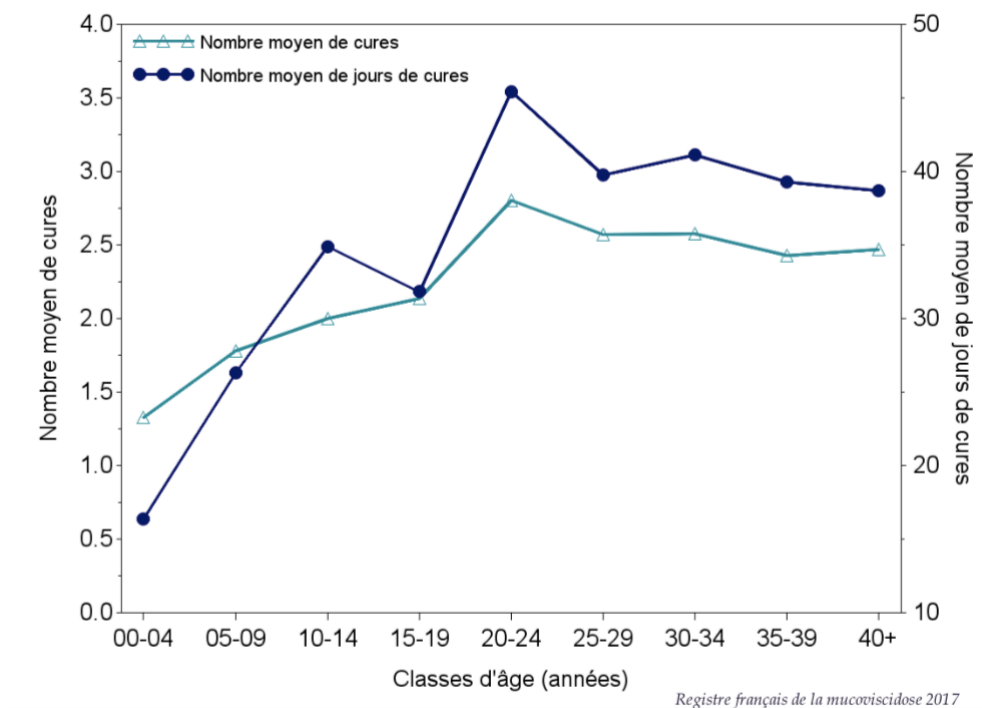


Figure 16 Nombre moyen de cures et de jours de cure par patient en 2017

L'antibiothérapie par aérosol est utilisée entre deux cures intra-veineuses dans les infections chroniques à PA, ou en association aux quinolones lors de la primo infection (33). Plusieurs antibiotiques peuvent être utilisés : aminosides, carboxypénicillines, ceftazidime, colistine, en deux séances par jour après la kinésithérapie respiratoire. La délivrance effective au niveau pulmonaire est d'environ 10% du volume nébulisé et permet d'atteindre des concentrations locales élevées (> 10 à 80 fois la CMI) avec des effets systémiques limités. Les bénéfices cliniques sont confirmés : ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire et diminution des exacerbations (61). D'après le consensus européen sur le traitement de l'infection à PA, l'antibiothérapie inhalée doit être instaurée dès le passage à la chronicité (53).

L'azithromycine semble intéressant en traitement au long cours pour ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, en diminuant les facteurs de virulence du PA (62). Ses bénéfices en administration au long cours ont été montrés au cours d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo chez 82 enfants, permettant une diminution significative du nombre d'exacerbations pulmonaires et de l'utilisation d'antibiotiques oraux supplémentaires. La variation du VEMS à 12 mois ne différait pas de façon significative entre les deux groupes (63).

1.8.1.4 Autres traitements à visée respiratoire

Les bronchodilatateurs sont indiqués en cas de signes d'asthme ou de syndrome obstructif réversible.

Il n'y a pas d'indication à une corticothérapie par voie générale en dehors du traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, en raison de l'importance des effets secondaires. La corticothérapie inhalée reste discutée, mais pourrait ralentir la dégradation respiratoire chez l'enfant de 6 à 12 ans.

L'oxygénothérapie longue durée est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave. L'apparition d'une hypoventilation alvéolaire sévère, surtout s'il existe une hypercapnie, doit faire discuter la mise en place d'une ventilation non invasive en pression positive par masque nasal.

En ce qui concerne le traitement des complications respiratoires, la prise en charge de l'hémoptysie de moyenne ou grande abondance fait appel à une artériographie bronchique avec embolisation. Le pneumothorax doit être drainé, une symphyse pleurale chirurgicale doit être proposée en l'absence de retour du poumon à la paroi en quelques jours. En cas d'exacerbation

respiratoire sévère, un traitement antibiotique peut être associé à une ventilation non invasive et faire appel à une hospitalisation en unité de soins intensifs.

La transplantation pulmonaire est proposée en dernier recours quand l'atteinte respiratoire est grave et évolutive, ne permettant plus une activité correcte. Au total, 98 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire en 2016 en France, contre 16 en 1992 (4).

1.8.2 Autres

1.8.2.1 Digestive

La prise en charge est principalement nutritionnelle par un régime hypercalorique (120 à 150% des apports quotidiens recommandés, dont 45% de graisses et 55% de glucides), avec parfois la nécessité de recourir à une assistance nutritionnelle, le maintien d'une hydratation adéquate et une supplémentation en sel en cas de forte chaleur.

1.8.2.2 Pancréatique

La prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine repose sur la prise d'extraits pancréatiques à répartir sur les différents repas et collations, à prendre en début de repas, à adapter à la réponse individuelle et une supplémentation en vitamines liposolubles ADEK. L'efficacité peut être potentialisée si besoin par l'oméprazole.

La prise en charge de l'intolérance glucidique repose sur des conseils nutritionnels et la consommation de glucides de faible index glycémique. La prise en charge du diabète repose sur l'insulinothérapie.

1.8.2.3 Hépatobiliaire

La prise en charge repose sur un traitement médicamenteux par acide ursodésoxycholique ayant un effet cytoprotecteur et cholérétique, la vaccination contre l'hépatite A et B, la contre-indication à l'aspirine et aux AINS. La présence de varices œsophagiennes de grade 2 peut indiquer un traitement endoscopique avant épisode hémorragique (ligature ou sclérose). Enfin, la transplantation hépatique peut être proposée en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

2 Les Aminositides

2.1 Historique

En 1915 Waksman isole un champignon, *l'Actinomyces griseus*, qui prendra en 1943 le nom de *Streptomyces griseus* (64). En 1932, il est chargé par l'American National Association de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre. Il rapporte cette instabilité du bacille à l'action antagoniste d'autres microbes également présents dans le sol. Il propose le terme « antibiotique » pour définir une substance antibactérienne produite par un microbe et antagoniste d'un autre microbe ; simultanément, il développe une série de tests afin d'isoler de nouveaux antibiotiques. Une première molécule provenant de *l'Actinomyces griseus*, l'actinomycine, se révèle toxique.

En 1944, les cultures effectuées par l'un de ses assistants, Albert Schatz, aboutissent à une nouvelle molécule à partir de l'actinomycine. Le produit est administrable à l'homme et enrichi d'une activité antibiotique in vitro. Waksman, Schatz et l'un de leurs collaborateurs, Bugie, démontrent l'efficacité de ce nouveau produit, la streptomycine, sur plusieurs bactéries dont le bacille tuberculeux. Waksman participe à sa caractérisation biochimique et à son développement clinique. Schatz est le premier auteur de la publication princeps, et cosigne avec Waksman un autre article en 1944 (65). En 1952, Waksman reçoit le prix Nobel pour cette découverte importante.

En 1949, la néomycine est isolée du champignon portant le nom de *Streptomyces fradiae* (66), rapidement suivie par la kanamycine à partir du *Streptomyces kanamycetus* en 1957 (67). En 1963, la gentamicine est isolée de l'actinomycète *Micromonospora purpurea* (68). La tobramycine est produite à partir du *Streptomyces tenebrarius* en 1967 (69), et l'amikacine, introduite en 1972, est un dérivé semi synthétique de la kanamycine. (70)

2.2 Structure et classification

Les aminosides sont composés de deux à cinq unités de sucre (glucide) substitués par des fonctions amines (-NH₂), à l'origine de la dénomination aminoglycosides. Ils sont pour la plupart construits autour d'un noyau central commun constitué de 2-désoxystreptamine et de

glucosamine. La plupart des aminosides utilisés en clinique comportent d'autres sucres aminés, substitués soit en position 4, soit en position 5 du cycle désoxystreptamine.

Ce sont des molécules de petite taille, polarisées, très hydrosolubles et peu lipophiles. Ils peuvent être classés en deux groupes : naturels et semi-synthétiques.

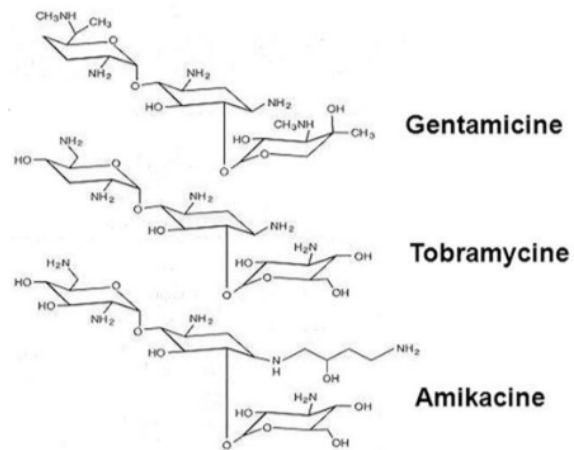


Figure 17 Structure moléculaire des aminosides

Origine naturelle (bactéries)		Origine semi-synthétique
Streptomyces (my cine)	Actinomyces (mi cine)	
Streptomycine	gentamicine	amikacine
tobramycine	(sisomycine)	netilmicine
néomycine		isepamicine
kanamycine		

Tableau 2 Classification des aminosides

2.3 Formes disponibles

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	
amikacine	AMIKACINE	IV, IM, aérosols	
gentamicine	GENTAMICINE	IV, IM	
tobramycine	TOBRAMYCINE NEBCINE TOBI	IV, IM IV, IM aérosols	
netilmicine	NETROMICINE		supprimé en France
streptomycine	STREPTOMYCINE	IV, IM	
spectinomycine	TROBICINE	IM	plus commercialisé en 2017
néomycine	POLYGYNAX CHIBRO CADRON	locale (vaginale, collyre) en association	

Tableau 3 Formes disponibles d'aminosides

2.4 Mécanisme d'action

Ils agissent en se liant au site aminoacyle de l'ARN ribosomal 16S de la sous-unité ribosomale 30S, entraînant une mauvaise lecture du code génétique et une inhibition de la translocation. Les étapes initiales requises pour la synthèse peptidique, telles que la liaison de l'ARNm et l'association de la sous-unité ribosomale 50S ne sont pas interrompues, mais l'élongation échoue, entraînant une altération de la synthèse des protéines responsables de la production de polypeptides aberrants ou d'arrêt de la synthèse et aboutissant notamment à des phénomènes de mort cellulaire. Ils agissent également sur d'autres cibles (membrane ADN, ARN...) et provoquent une désorganisation de la membrane bactérienne, des modifications du transport d'électrons, une altération de la synthèse de l'ADN et une dégradation non spécifique de certains ARN.

Ils pénètrent initialement dans l'organisme et sont transportés à travers la membrane cytoplasmique dans un environnement aérobie. In vitro, cette étape peut être inhibée par un pH acide, un environnement anaérobie ou la présence de débris cellulaires (pus). L'effet anti microbien peut ainsi être réduit si le pH est faible dans les sécrétions pulmonaires et

bronchiques, ou en présence de biofilms, tels que ceux observés avec les souches mucoïdes de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

2.5 Spectre d'activité

Ce sont des antibiotiques ayant une bactéricidie rapide à large spectre. Ils sont actifs in vitro sur :

- Les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, les différentes espèces d'acinetobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Les cocci à Gram positif aérobies : les staphylocoques surtout, les entérocoques et streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau ;
- Les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, corynebactéries.

Ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies strictes, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

La gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ont une activité microbiologique et des paramètres pharmacocinétiques proches. L'amikacine a des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées, compensées par des concentrations sériques plus élevées. Il existe néanmoins quelques différences concernant les spectres d'activité (71):

- Cocci à Gram positif : la gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus régulièrement actives ;
- Entérobactéries : l'amikacine est le seul aminoside actif sur *Providencia spp*, la tobramycine a une activité diminuée sur *Serratia marcescens* ;
- *Pseudomonas aeruginosa* : la tobramycine est celle qui présente le pourcentage de résistance le plus bas. Cependant cette résistance est souvent de haut niveau (résistance enzymatique) non accessible à une augmentation de la posologie. Alors que la résistance à l'amikacine est plus fréquente mais plutôt de bas niveau (résistance par efflux) et accessible à une augmentation de posologie ;
- *Acinetobacter baumannii* : la tobramycine et l'amikacine sont les aminosides les plus fréquemment actifs.

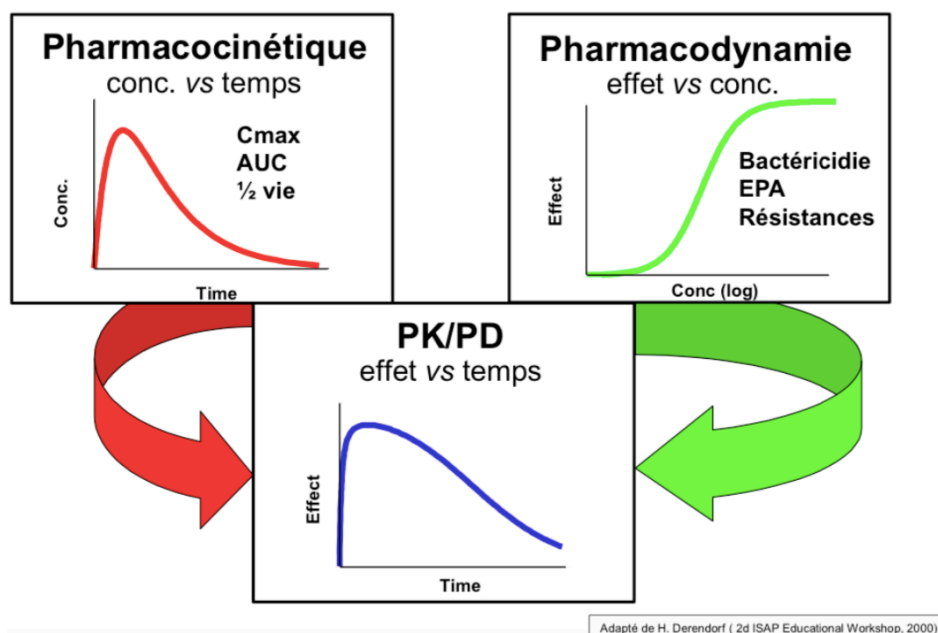
Gentamicine/tobramycine	
Staphylocoques	
S si CMI \leq 1 mg/L	R si CMI $>$ 1 mg/L
Entérobactéries	
S si CMI \leq 2 mg/L	R si CMI $>$ 4 mg/L
P. aeruginosa, A. baumannii	
S si CMI \leq 4 mg/L	R si CMI $>$ 4 mg/L
Amikacine	
P. aeruginosa, A. baumannii	
S si CMI \leq 8 mg/L	R si CMI $>$ 16 mg/L

Tableau 4 CMI critiques, EUCAST 2019

2.6 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique concerne le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme, « ce que fait l'organisme à un médicament ». Elle comprend quatre grandes étapes : absorption, distribution, métabolisme et excrétion du principe actif et de ses métabolites.

La pharmacodynamique décrit les effets qu'un médicament produit sur l'organisme : les effets thérapeutiques recherchés, directs et indirects, mais aussi les effets indésirables.



Adapté de H. Derendorf (2d ISAP Educational Workshop, 2000)

Figure 18 Intégration des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Il faut ainsi définir des objectifs de pharmacocinétique et pharmacodynamique et personnaliser les modalités d'administration des antibiotiques dans le but d'atteindre ces objectifs et d'optimiser l'efficacité.

Absorption et biodisponibilité :

Il n'existe pas d'absorption entérale des aminosides, ils sont donc utilisés par voie parentérale. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables, caractérisées par une faible fixation protéique, de l'ordre de 20%, un faible volume de distribution (Vd), de l'ordre de 0,3 à 0,4 L/kg, un pic de concentration sérique rapidement atteint en 30 à 90 minutes, une demi-vie moyenne de deux heures chez les sujets à fonction rénale normale.

Diffusion tissulaire :

La diffusion tissulaire est très limitée, par gradient de concentration, caractérisée par :

- Une grande diffusion dans les reins, le réseau lymphatique, l'oreille interne ;
- Une diffusion moyenne dans la prostate et l'os ;
- Une faible diffusion dans les sécrétions bronchiques, les tissus mous, la bile, le système nerveux central et le liquide céphalorachidien, avec un rapport concentration tissulaire/concentration sérique de l'ordre de 1/10.

Élimination :

Ils ont une élimination exclusivement rénale par filtration glomérulaire, sous forme inchangée, sans sécrétion biliaire ni digestive. Il n'existe ainsi pas de sélection de résistances dans la flore intestinale. La clairance des aminosides est corrélée à celle de la créatinine. Il existe une phase d'élimination tardive (supérieure à 20 heures) par accumulation dans le cortex rénal.

2.6.1 Amikacine

La distribution de l'amikacine dans les liquides biologiques est rapide, son volume de distribution présente une grande variabilité inter- et intra-individuelle allant de 0,24 à 0,35 L/kg. La diffusion est de 10 à 20% de la concentration sérique au niveau pulmonaire.

La liaison aux protéines plasmatiques varie selon les données de la littérature entre 4 et 10%. Elle n'est pas métabolisée, et est éliminée par filtration glomérulaire avec une élimination tri-exponentielle : phase de distribution *alpha* brève, phase d'élimination précoce *beta* par

filtration glomérulaire correspondant à une demi-vie de 1,5 à 2,1 heures, phase d'élimination tardive *gamma* correspondant à une demi-vie supérieure à 20 heures.

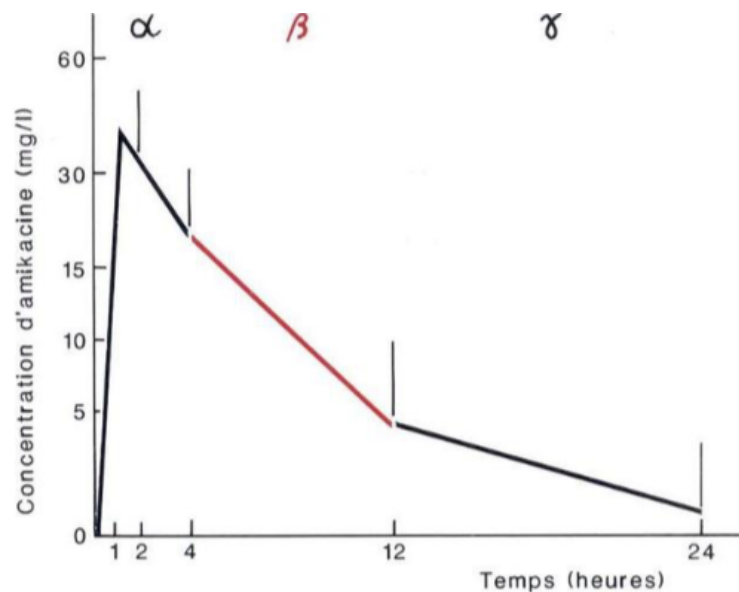


Figure 19 Élimination des aminosides

2.6.2 Gentamicine

Son volume de distribution varie de 0,24 à 0,32 L/kg. Des concentrations de l'ordre de 40% et plus de la concentration plasmatique sont retrouvées dans les sécrétions bronchiques. Les concentrations dans le parenchyme rénal sont très supérieures aux taux plasmatiques, en particulier dans la corticale.

La liaison aux protéines plasmatiques est comprise entre 0 et 3%.

L'élimination est essentiellement rénale par filtration glomérulaire avec une petite réabsorption tubulaire. La phase d'élimination *beta* correspond à une demi-vie allant de deux heures à deux heures et demi.

2.6.3 Tobramycine

Son volume de distribution après administration parentérale varie de 0,28 à 0,32 L/kg. La diffusion tissulaire dans les expectorations, les abcès et le liquide péritonéal est faible, la liaison aux protéines plasmatiques est pratiquement inexistante.

Elle est éliminée sous forme inchangée par filtration glomérulaire avec une élimination tri-exponentielle. La phase d'élimination précoce *beta* correspond à une demi-vie allant de deux heures à deux heures et demi.

Certains paramètres peuvent modifier la pharmacocinétique :

- L'insuffisance rénale entraîne une augmentation du pic et un allongement de la demi-vie ;
- Chez les nouveau-nés, il existe une augmentation du volume de distribution et un allongement de la demi-vie ;
- Chez les patients atteints de mucoviscidose, on observe une augmentation du volume de distribution, de la clairance et une diminution de la demi-vie.

2.7 Pharmacodynamie

2.7.1 Effet bactéricide concentration dépendant

La bactéricidie des aminosides est concentration dépendante, intense, rapide et indépendante d'un effet inoculum (72). Elle évolue en trois phases : bactéricidie rapide marquée dès la première heure de traitement, apparition d'un phénomène de résistance adaptative à la première dose pendant laquelle la bactéricidie est beaucoup plus lente, enfin une phase de recroissance bactérienne peut être observée lorsque la bactérie est de sensibilité diminuée et que la dose d'aminoside est trop faible.

Leur activité est diminuée en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de débris cellulaires (pus). En revanche, ils gardent une activité contre les bactéries quiescentes et leur activité n'est pas modifiée si la densité bactérienne est importante (absence d'effet inoculum).

La caractéristique « concentration dépendant » des aminosides a été validée par les travaux de Moore et coll. (73) qui montrent que l'effet clinique dépend du ratio de la concentration maximale obtenue au pic sur la CMI (C_{max}/CMI). Plus le ratio C_{max}/CMI de la première injection est élevé, plus la probabilité de guérison augmente (74). Le ratio pharmacodynamique d'efficacité (C_{max}/CMI) actuellement recommandé est compris entre 8 et 10.

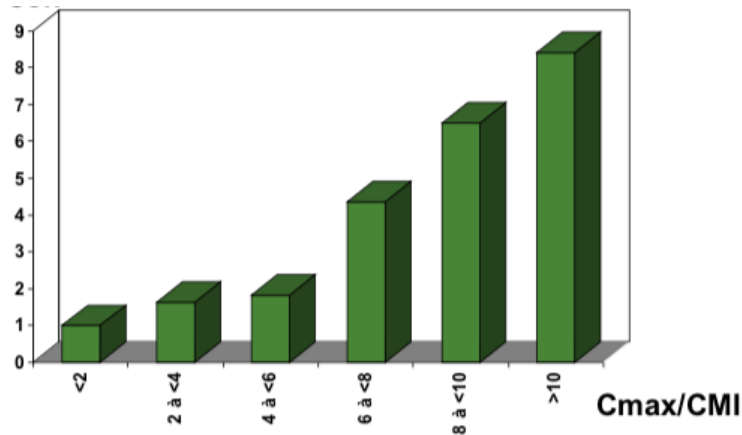


Figure 20 Risque relatif de guérison clinique en fonction de Cmax/CMI, d'après (73)

2.7.2 Effet post antibiotique

L'effet post antibiotique (EPA) est défini comme l'intervalle de temps nécessaire aux bactéries pour croître d'un log10 après retrait de l'antibiotique du milieu. L'EPA des aminosides est prolongé du fait d'une fixation irréversible sur les ribosomes. Il est de l'ordre de deux à quatre heures in vitro, multiplié par deux à dix in vivo (75)(76). Il autorise ainsi l'espacement des injections sans craindre de recroissance bactérienne.

2.7.3 Résistance adaptative

Il existe un phénomène de résistance adaptative à la première dose caractérisé par une réduction de la vitesse de bactéricidie et de l'EPA par down régulation du transport entre l'aminoside et sa cible ribosomale chez les bactéries survivantes après la première dose d'aminoside. En conséquence, la CMI augmente. Cet effet est réversible après 24 heures et implique principalement *Pseudomonas* et *E. coli* (76).

2.8 Mécanismes de résistance

Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux aminosides (77).

2.8.1 Inactivation enzymatique

Des enzymes stéréo-spécifiques modifient une fonction -OH ou -NH₂ essentielle pour l'interaction avec le ribosome. Il s'agit du mécanisme de résistance acquise le plus fréquent. Le niveau de résistance est variable, allant de la conservation d'une activité bactériostatique à un haut niveau de résistance d'emblée, nécessitant une lecture interprétative de l'antibiogramme.

Cette résistance se transmet par des plasmides ou des transposons permettant une diffusion horizontale entre espèces.

2.8.2 Défaut de perméabilité de la paroi bactérienne

Le défaut de perméabilité cellulaire est d'origine chromosomique et confère une résistance croisée à tous les aminosides et à d'autres antibiotiques. Il peut s'agir d'une résistance naturelle (anaérobie, résistance de bas niveau des streptocoques, modification de LPS de *Pseudomonas*) ou acquise (modification des porines, altération du transport actif, efflux actif). Il est rencontré en particulier chez le *Staphylocoque* et le *Pseudomonas*.

2.8.3 Mutation des protéines ribosomales

C'est aussi une résistance d'origine chromosomique, acquise, rare, qui confère un haut niveau de résistance.

2.9 Indications

Les indications des aminosides dans les libellés d'autorisation de mise sur le marché et celles qui sont retrouvées dans la littérature sont nombreuses, réservées au traitement des infections sévères du fait d'une marge thérapeutique étroite (71). Leur utilisation en monothérapie est rare et limitée à la prise en charge de certaines pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant.

Ils sont surtout utilisés en bithérapie dans le but de :

- 1) Élargir le spectre d'activité du traitement ;
- 2) Obtenir une synergie bactéricide. Du fait de l'effet inoculum des antibiotiques, une forte densité bactérienne entraîne une diminution de l'activité des beta-lactamines par exemple. L'association avec un aminoside permet alors une diminution rapide de l'inoculum et la restauration de la bactéricidie de la beta-lactamine ;
- 3) Prévenir l'émergence de résistance.

Cependant, les résultats des études sur ce sujet restent contradictoires. Deux méta analyses réalisées chez le patient en neutropénie fébrile et chez l'immunocompétent (64)(78) retrouvent une absence de supériorité et une néphrotoxicité accrue chez les patients en sepsis sévère à BGN traités par une association beta-lactamine/aminoside versus beta-lactamine seule. En ce

qui concerne les infections à *P. aeruginosa*, il semble qu'un effet synergique de l'association beta-lactamine/aminoside soit constaté (50)(79).

En 2011, l'AFSSAPS en collaboration avec la SPILF publie une mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie intra veineuse. Leurs indications sont les suivantes (71) :

- Choc septique non documenté ;
- Traitement probabiliste des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étrangers) ;
- Sujet à risque (immunodéprimé en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose) ;
- Sepsis sévère à point de départ urinaire ;
- Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), certaines infections à entérocoques ou à *Streptocoques viridans* et du groupe B ;
- Endocardites infectieuses à cocci Gram positif et à *Bartonella spp* ;
- Listériose et méningite à *Listeria monocytogenes*.

Dans la majorité des cas, les aminosides sont indiqués seulement en début de traitement quand l'inoculum est potentiellement élevé, pour une durée inférieure ou égale à cinq jours, en raison de leur rapport bénéfice/sécurité d'emploi.

2.10 Effets secondaires

Les aminosides ont un index thérapeutique étroit. Leur toxicité est essentiellement auditive, vestibulaire et rénale. Les risques existent chez tous les sujets et sont majorés chez l'insuffisant rénal. Ils sont indépendants de la concentration plasmatique maximale pour la toxicité rénale, et aucune donnée ne semble montrer l'existence d'une corrélation pour la toxicité auditive et vestibulaire.

2.10.1 Ototoxicité

Elle est souvent irréversible, attribuée à des lésions des cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne. Elle semble être corrélée aux concentrations d'aminosides dans le liquide labyrinthique, où s'accumule l'antibiotique (80)(81).

Cette toxicité est surtout observée pour des doses quotidiennes élevées, en cas de traitement prolongé plus de sept jours, d'insuffisance rénale ou d'atteinte auditive antérieure.

Un facteur génétique est aussi évoqué, la prédisposition génétique la plus commune étant la mutation A1555G du génome mitochondrial, qui rend l'ARN mitochondrial structurellement similaire à l'ARN ribosomique 16S d'*Escherichia coli* (82).

L'atteinte vestibulaire se traduit par des vertiges, une ataxie ou un nystagmus, souvent régressifs. L'atteinte cochléaire débute par des acouphènes puis par des pertes auditives commençant par les hautes fréquences puis les fréquences conventionnelles, entraînant une surdité uni- ou bilatérale irréversible.

Le suivi peut se faire à l'aide d'audiogrammes et de potentiels évoqués auditifs.

2.10.2 Toxicité rénale

20% des insuffisances rénales aiguës sont médicamenteuses, parmi lesquelles un tiers sont dues aux antibiotiques, dont 80% dues aux aminosides.

Les aminosides ont une toxicité cumulative :

- Durée dépendante : le risque est accru en cas de traitement de plus de sept à dix jours ;
- Dose dépendante : le risque est accru si le taux résiduel est supérieur à 1 à 2 mg/L. Dans une étude menée par Rybak et al. (83), une relation entre la probabilité de néphrotoxicité et l'AUC a été mise en évidence ;
- Dépendant du nombre d'injection par jour.

La réversibilité est lente, sous réserve d'arrêt du traitement. L'accumulation du produit dure jusqu'à 28 jours après une seule dose, l'insuffisance rénale aiguë peut donc être retardée.

La toxicité rénale aiguë des aminosides est liée à l'accumulation des aminosides dans les cellules du tube proximal rénal après filtration glomérulaire. Ils se fixent dans un premier temps sur les récepteurs de la bordure en brosse de l'épithélium proximal tubulaire, ils sont ensuite internalisés dans les endosomes puis dans les lysosomes par le récepteur multi ligand megalin-cubulin. La mégaline est une protéine transmembranaire saturable. Ils s'accumulent dans les lysosomes, l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique.

Entre le premier et le sixième jour, il apparaît une altération progressive des fonctions lysosomiales, avec lyse et relargage d'enzymes dans le cytoplasme, la fixation aux

phospholipides et l'inhibition des phospholipases entraînent une accumulation de phospholipides. A partir du septième jour, on observe une dégénérescence et une nécrose des cellules tubulaires entraînant une diminution du débit de filtration glomérulaire.

Secondairement, il existe une régénération tubulaire expliquant que la toxicité rénale soit réversible.

La toxicité aiguë est souvent sous-estimée, chez les enfants on observe 20 à 30% d'IRA lors d'un traitement de plus de 5 jours (84).

La surveillance des paramètres de fonction rénale peut se faire grâce à des dosages sanguins de la créatinine ou des enzymes tubulaires (NAG, KIM1, NGAL, mais qui est aussi produite par les cellules épithéliales pulmonaires lésées) mais aucune recommandation n'existe à ce sujet.

2.11 Modalités d'administration

Tous les principes qui permettent d'optimiser les modalités d'administration et donc l'efficacité des aminosides sont les mêmes en pédiatrie et chez l'adulte.

2.11.1 Dose unique journalière

Entre 1994 et 1997, 9 méta-analyses ont montré des résultats cliniques et microbiologiques en faveur d'une dose unique journalière (DUJ), aucune ne soutenait le fractionnement de la posologie (85)(86). L'utilisation d'une DUJ permet d'atteindre une concentration maximale très élevée et brève et ainsi :

- D'obtenir un pic $C_{max}/CMI > 10$ permettant une bactéricidie rapide et la réduction de l'inoculum bactérien (73) ;
- De réduire l'impact de la variabilité inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique ;
- De favoriser la diffusion tissulaire par gradients de concentration plus élevés ;
- De diminuer le risque d'émergence de mutants résistants ;
- De diminuer la néphrotoxicité par saturation de la mégaline et diminution de l'accumulation corticale (87).

2.11.2 Voie d'administration

La voie d'administration préférentielle des aminosides est la voie intra veineuse. Ils doivent être injectés en seringue électrique en trente minutes. La tolérance locale veineuse est habituellement bonne. La voie intramusculaire ou sous-cutanée est théoriquement possible, mais la résorption est plus lente, irrégulière et il existe des risques d'inefficacité et de toxicité locale. Enfin l'utilisation des aminosides en aérosols est possible dans la mucoviscidose (tobramycine, amikacine).

2.11.3 Posologies

Les posologies chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte et la dose unique journalière reste la règle (ANSM).

Les posologies utilisées sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du germe identifié ou suspecté, allant chez l'enfant :

- Pour la gentamicine et la tobramycine : de 3-5 mg/kg/j à 7-8 mg/kg/j ;
- Pour l'amikacine : de 15-20 mg/kg/j à 25-30 mg/kg/j.

Dans les situations où il existe un risque d'augmentation du volume de distribution (réanimation, polytraumatisé, mucoviscidose) ou une souche avec une CMI augmentée, il convient d'utiliser les posologies les plus élevées. L'objectif est d'atteindre une Cmax égale à 8 fois la CMI et une Cmin résiduelle non toxique.

Pour le traitement probabiliste de germes ou de CMI inconnues, il convient de prendre les CMI₉₀ : 4 mg/L pour la gentamicine et la tobramycine, et 8 mg/L pour l'amikacine.

2.11.4 Durée du traitement

Selon les propriétés pharmacodynamiques des aminosides (bactéricidie concentration dépendante, absence d'effet inoculum, effet post antibiotique prolongé), la réduction de l'inoculum est rapide permettant une restauration de la bactéricidie de l'antibiotique associé et ainsi une amélioration clinique après 2-3 jours de traitement.

Les toxicités rénales et auditives des aminosides sont dépendantes de la durée de traitement et augmentent après 7 à 10 jours.

Ainsi, en pratique courante, les aminosides sont utilisés pendant 48 à 72 heures, maximum 5 jours en l'absence de documentation microbiologique ou selon l'évolution clinique. Le

traitement est prolongé en cas d'infection ostéoarticulaire, de choc septique, d'abcès cérébral, d'endocardite.

2.12 Surveillance du traitement

Selon la Société française de pharmacologie et thérapeutique, le suivi thérapeutique des aminosides est indispensable en cas de traitement en plusieurs administrations journalières et fortement recommandé en cas de traitement en dose unique journalière (88). Les aminosides présentent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle pour une même dose administrée, une relation concentration-effet bien démontrée, une toxicité potentielle importante rénale et auditive (89).

La concentration au pic plasmatique (C_{max}) témoigne du potentiel d'efficacité. Elle doit être prélevée 30 minutes après la fin de la perfusion, soit une heure après le début de l'injection. Elle permet d'adapter la dose unitaire en fonction de l'objectif à atteindre.

La concentration plasmatique résiduelle (C_{min}) est prédictive du potentiel toxique, lié à la néphrotoxicité. Elle permet d'adapter l'intervalle entre deux injections.

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
Gentamicine, tobramycine	30-40	< 0,5
Amikacine	60-80	< 2,5

Tableau 5 Objectifs de concentrations plasmatiques des aminosides

Selon l'ANSM et la SPILF, cette surveillance doit être proposée dès lors que :

- Le patient présente des caractéristiques susceptibles de faire varier la pharmacocinétique : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, réanimation, polytraumatisés, mucoviscidose. Il est recommandé de réaliser un prélèvement au premier pic de concentration pour réajuster la dose à administrer ;

- En cas d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation des aminosides et donc de toxicité, afin de prévoir un espacement des doses. La surveillance doit être réalisée à 48 heures du début du traitement puis deux fois par semaine ;
- En cas de durée de traitement supérieure à cinq jours, une surveillance des concentrations résiduelles et de la fonction rénale doit être réalisée pour dépister au plus tôt une éventuelle dégradation.

La surveillance des concentrations plasmatiques des aminosides doit être associée à une méthode d'optimisation de la posologie (90). Plusieurs méthodes sont disponibles : ajustement linéaire (basé sur la concentration sanguine ou le calcul de l'AUC), nomogrammes (nomogramme de Hartford), méthodes bayésiennes (à condition de disposer d'une information de population), réseaux neuronaux. Selon une recommandation australienne de 2011, les méthodes bayésiennes sont à privilégier dès lors que l'on dispose des ressources nécessaires (91).

3 Utilisation des aminosides dans la mucoviscidose

Une antibiothérapie agressive pour le traitement de la maladie pulmonaire est devenue la norme acceptée en matière de soins de la mucoviscidose, cette approche réduisant le déclin de la fonction pulmonaire. Les aminosides jouent un rôle important dans la gestion des exacerbations, l'éradication et le traitement d'entretien après l'acquisition de PA (47), en potentialisant l'action bactéricide des beta-lactamines. Afin de maximiser la libération d'aminosides dans les voies respiratoires, ils peuvent être administrés par inhalation d'une solution nébulisée, libérant directement l'aminoside sur le site de l'infection, ou par voie intraveineuse, réduisant les concentrations dans les voies respiratoires mais permettant d'administrer le médicament dans les régions pulmonaires mal ventilées.

3.1 Modalités d'utilisation

Les recommandations de la CFF (Cystic Fibrosis Foundation) pour le traitement d'une exacerbation pulmonaire aigüe sont d'utiliser un aminoside en bithérapie associé à une beta lactamine. Ils permettent de réduire les chances de développer des résistances et d'améliorer l'efficacité des antibiotiques (50).

3.2 Pharmacocinétique

La mucoviscidose atteint des organes intervenant dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments (tractus digestif, cœur, foie, rein). Il en résulte diverses modifications pharmacocinétiques. La plupart des études à ce sujet concernent une population adulte et rapportent une augmentation du volume de distribution et de la clairance du médicament et une diminution du temps de demi-vie.

		Malades	Sains
Clairance rénale des antibiotiques (ml/min/1,73m ²)	Tobramycine	121,2 (14,9)	102,2 (18,9)
	Amikacine	105,3 (42,3)	88,6 (13,2)
	Gentamicine		
T1/2 (h)	Tobramycine	1,7 (0,4)	1,8 (0,3)
	Amikacine	1,5 (0,5)	1,6 (0,4)
	Gentamicine	1,6 (0,15)	1,9 (0,2)

Tableau 6 Pharmacocinétique des aminosides dans la mucoviscidose, d'après (58)

3.3 Dose unique journalière

L'étude TOPIC, essai contrôlé randomisé multicentrique au Royaume Uni, a montré qu'une dose unique quotidienne de tobramycine avait une efficacité équivalente à une dose répartie en trois fois par jour dans le traitement des exacerbations de la mucoviscidose (21)(92).

Une méta analyse publiée en 2017 a confirmé ces résultats (21). Elle portait sur quatre études de 1998 à 2009 rapportant les résultats de 328 participants âgés de 5 à 50 ans et comparait l'administration d'aminosides en dose unique journalière versus administration multiple journalière. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'efficacité du traitement jugée sur le VEMS et la CVF, pas de différence significative concernant l'ototoxicité. Concernant la néphrotoxicité, il existait des preuves de diminution de la toxicité chez les enfants. En effet, une administration à intervalle prolongé laisse suffisamment de temps pour éliminer complètement le médicament avant la ré-administration, réduisant ainsi le risque de néphrotoxicité. D'autres études sont souhaitables pour mesurer l'effet cumulatif sur la fonction rénale et l'audition, le temps jusqu'à la prochaine exacerbation pulmonaire, la qualité de vie et les modifications longitudinales de la sensibilité de *P. aeruginosa* aux antibiotiques.

Les recommandations actuelles de la CFF sont l'utilisation d'aminosides en dose unique journalière pour le traitement des exacerbations pulmonaires (73, 74, 75) mais les recommandations posologiques n'ont pas été fournies (2).

3.4 Toxicité

La néphrotoxicité et l'ototoxicité des aminosides utilisés fréquemment n'est pas négligeable. La tobramycine semble présenter une captation tissulaire non saturable et l'utilisation de fortes posologies journalières pourraient entraîner de fortes concentrations intra parenchymateuses et un risque accru de toxicité (93). Une étude de Downes en 2015 retrouvait 14% d'insuffisance rénale aigue dans une série pédiatrique lors d'une cure d'aminoside pour exacerbation de mucoviscidose (94). Même si la toxicité rénale aigue est réversible, le risque d'atteinte rénale chronique 6 mois après un épisode d'insuffisance rénale aigue n'est pas négligeable, avec un risque relatif de l'ordre de 3,4 (95).

La surveillance de la fonction rénale par la clairance de la créatinine ou N-acétylglucosamine urinaire doit être systématique en début, milieu et fin de cure.

L'altération de l'audition doit être recherchée par un audiogramme haute fréquence annuel systématique. Une hypersensibilité aux aminosides doit être dépistée lors de la première cure en faisant un audiogramme haute fréquence en début et fin de la cure (2).

3.5 Surveillance

En pratique, les taux sériques doivent être contrôlé dès le début de la cure et éventuellement pendant la deuxième semaine. Les dosages concernent le pic sérique 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes et un dosage résiduel. Ils doivent être réalisés à chaque cure du fait d'une forte variabilité intra-individuelle.

L'optimisation des traitements se fonde sur un rapport Cmax/CMI supérieur à 8-10.

Si l'on se base sur des souches bactériennes dont la CMI est proche des valeurs critiques inférieures, soit 4 mg/L pour la gentamicine et la tobramycine, et 8 mg/L pour l'amikacine, les posologies de 12 à 15 mg/kg de tobramycine et gentamicine et 30 mg/kg d'amikacine répondent à ces objectifs.

Afin de prévenir le risque de toxicité, le résiduel doit être inférieur à 1-2 mg/L pour la tobramycine et la gentamicine et inférieur à 5 mg/L pour l'amikacine. En pratique en l'absence d'anomalies de la fonction rénale, les taux résiduels sont habituellement proches de zéro.

Même avec ces recommandations de traitement antibiotique agressif, la fonction pulmonaire après exacerbation ne revient pas à la base chez environ 25% des patients atteints de mucoviscidose (96) et les bactéries deviennent de plus en plus résistantes aux antibiotiques. En conséquence, il est important d'optimiser l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des exacerbations. Une adaptation ciblée de la posologie aux schémas thérapeutiques est essentielle pour améliorer les résultats et préserver la fonction pulmonaire.

4 JUSTIFICATION DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

4.1 Justification de l'étude

L'insuffisance respiratoire dans la mucoviscidose résulte de la surinfection bronchique chronique et est la cause principale du décès dans la maladie. Nous avons vu que le caractère chronique de l'infection impose une stratégie à long terme afin d'éviter l'apparition précoce de souches multi résistantes. La nécessité d'obtenir des concentrations d'antibiotiques in situ supérieures à dix fois la CMI oblige à utiliser de fortes posologies d'aminosides, de façon récurrente. Cependant il n'existe pas de recommandations précises de posologies en pédiatrie.

Ce travail de thèse visait dans un premier temps à étudier les pratiques de l'antibiothérapie par aminosides chez les enfants atteints de mucoviscidose suivis au CRCM de Bordeaux, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette population, et l'impact sur la fonction respiratoire et la colonisation microbiologique de ces enfants. En effet, peu d'études menées uniquement sur une cohorte pédiatrique existent.

4.2 Objectifs

L'objectif principal était de décrire les paramètres pharmacocinétiques des aminosides ayant un impact sur la concentration d'aminosides obtenue in situ (volume de distribution, clairance du médicament, temps de demi-vie, concentration maximale obtenue dans le sang) chez les patients du CRCM pédiatrique de Bordeaux.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la pharmacodynamique des aminosides dans cette population. Nous avons étudié l'impact sur la fonction respiratoire avec le delta du VEMS (Δ VEMS) avant et après la cure, ainsi que l'impact sur la charge bactérienne avec le delta des CFU (Δ CFU) dans plusieurs sous-groupes : cures contre les BGN (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*), contre le *Pseudomonas aeruginosa* seul, lors de la première exacerbation et lors de l'exacerbation la plus récente, monitorée en télémédecine et correspondant à un changement de pratique.

5 MATERIEL ET METHODE

5.1 Type et lieu de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique. La période d'inclusion s'étendait de Janvier 2013 à Décembre 2018.

L'étude était réalisée au CRCM de l'hôpital des enfants de Bordeaux, situé sur le site Pellegrin du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux. Le CRCM assure le suivi de 165 enfants originaires de la région Nouvelle-Aquitaine, coordonné par des équipes pluridisciplinaires hospitalières et libérales.

5.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient tous atteints de mucoviscidose, âgé de 1 à 18 ans au 1er janvier 2013 et avaient reçu au moins une cure antibiotique intraveineuse contenant un aminoside pendant la période d'inclusion.

Pour l'étude pharmacocinétique, nous avons inclus toutes les cures ayant été débutées au CHU de Bordeaux, pour lesquelles des dosages plasmatiques au pic et résiduels avaient été réalisés. Nous avons exclu les cures pour lesquelles il n'y avait pas de dosage de l'aminoside et celles qui n'avaient pas été initiées au CRCM de Bordeaux.

Pour l'étude pharmacodynamique, nous avons inclus parmi ces patients les enfants qui étaient colonisés à bacille gram négatif (BGN).

5.3 Recueil de données

Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers médicaux informatisés des patients contenus dans les logiciels informatiques Mucodoméos et Dxcare.

Les données démographiques et relatives à la mucoviscidose recueillies étaient :

- La date de naissance, l'âge, le sexe.
- La mutation génétique, regroupée dans trois groupes : DF508 à l'état homozygote, DF508 à l'état hétérozygote, ou 2 mutations hétérozygotes composites.
- La présence ou non d'une insuffisance pancréatique exocrine.

Les données cliniques recueillies étaient :

- Le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC)

Les enfants étaient mesurés et pesés à chaque visite en hôpital de jour pour le début des cures avec une approximation de 0,5 cm et de 0,1 kg respectivement.

Les données paracliniques recueillies étaient :

- La fonction rénale évaluée par la créatinine plasmatique pré cure exprimée en $\mu\text{mol/L}$, avec calcul du débit de filtration glomérulaire par la formule de Schwartz, qui permet d'estimer la clairance de la créatinine chez les enfants jusqu'à l'adolescence, en fonction de leur taille, poids et sexe selon la formule :

$$\text{Débit de filtration glomérulaire (ml/min)} = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/dL)}$$

K étant une constante qui varie selon l'âge et le sexe.

- La fonction respiratoire évaluée par le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) réalisé avant et après cure d'aminoside. Il était exprimé en pourcentage par rapport à la valeur théorique ajustée en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et de l'ethnie.

La spirométrie avec recueil du VEMS est réalisée tous les trois mois lors des visites au CRCM, nous avons recueilli pour chaque enfant et pour chaque cure d'aminoside les VEMS réalisés au plus proche de la cure. Le delta (Δ) VEMS était défini par VEMS post cure – VEMS pré cure.

- La culture des examens cytbactériologiques des crachats (ECBC), réalisés avant et après cure d'aminoside. Les ECBC sont réalisés systématiquement tous les 3 mois par une kinésithérapeute au cours d'une séance de kinésithérapie respiratoire. La culture est spécifique avec recherche de germes multirésistants dans le contexte de mucoviscidose. Nous relevions la présence de *Staphylococcus aureus* méti-sensible (SAMS) ou méti-résistant (SARM), la présence de *Pseudomonas Aeruginosa* (PA) sauvage ou mucoïde (sensible ou résistant aux β lactamines PAS/PAR) et/ou autres bacilles gram négatifs (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*...).
- La charge bactérienne, exprimée en unités formant colonies (CFU)/ml était relevée concernant le *Staphylocoque aureus*, le *Pseudomonas aeruginosa* et les autres BGN sur

l'ECBC avant et après cure. Le delta (Δ) CFU était défini par : CFU post cure – CFU pré cure.

- La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique utilisé pour le *Pseudomonas aeruginosa*, définie par les CMI critiques EUCAST selon les recommandations du CASFM :
 - o Pour l'amikacine : $S \leq 8$ mg/L, $R \geq 16$ mg/L ;
 - o Pour la gentamicine et la tobramycine : $S \leq 4$ mg/L, $R > 4$ mg/L.

Nous avons défini une CMI théorique des aminosides aux BGN : pour l'amikacine, $S = 4$ mg/L, I et $R = 8$ mg/L, pour la gentamicine et la tobramycine, $S = 2$ mg/L, $I = 4$ mg/L, $R = 6$ mg/L.

Les données relatives à l'antibiothérapie recueillies étaient pour chaque cure :

- Nature de l'aminoside administré : amikacine, tobramycine, gentamicine.
- Date de début et de fin de la cure, durée de la cure.
- Indication de la cure : exacerbation, cure systématique chez des enfants colonisés de façon chronique.

- La dose administrée d'aminoside en mg/kg. Selon le protocole du centre, l'aminoside était administré par voie intra veineuse sur une durée de 30 minutes, en dose unique journalière, pendant 14 jours. Les posologies d'aminosides correspondaient aux recommandations actuelles, à savoir 30 à 35 mg/kg/j pour l'amikacine, 10 à 15 mg/kg/j pour la tobramycine et la gentamicine.

- Le dosage du pic d'aminoside réalisé à H1, soit 30 minutes après la fin de la perfusion.
- Le dosage de la vallée réalisé entre H3 (après 2015) et H6 (avant 2015).

Ces dosages étaient réalisés au centre hospitalier de Bordeaux, traités dans le laboratoire de pharmacologie du site Pellegrin du CHU de Bordeaux, par une méthode immunologique validée, et exprimés en $\mu\text{g/ml}$.

Les données pharmacocinétiques recueillies étaient :

- La concentration maximale (C_{max}), exprimée en mg/L.
- L'aire sous la courbe (AUC), exprimée en mg.h/L.
- La clairance du médicament (Cl), exprimée en ml/min.
- Le temps de demi-vie ($T_{1/2}$), exprimé en heure.

- Le volume de distribution du médicament (Vd), exprimé en L/kg.
- La concentration minimale résiduelle (Cmin), exprimée en mg/L.
- L'adaptation de la posologie, en mg/kg.

Ces données ont été obtenues d'après le logiciel PK-Just, développé par le département de pharmacologie de l'université de Limoges, afin d'ajuster la posologie des antibiotiques en routine d'après une méthode Bayésienne (41), méthode de référence dans la littérature (91).

La posologie d'adaptation correspondait à la posologie permettant d'atteindre chez l'enfant une concentration maximale cible proche de 8 à 10 fois la CMI et une concentration résiduelle minimale cible inférieure à la concentration toxique. La posologie était adaptée dès réception des résultats, au deuxième ou troisième jour de la cure.

Les concentration cibles étaient :

- Pour l'amikacine : Cmax cible = 90 à 100 mg/L, Cmin cible < 2,5 mg/L
- Pour la tobramycine : Cmax cible = 50 mg/L, Cmin cible < 1 mg/L
- Pour la gentamicine : Cmax cible = 50 mg/L, Cmin cible < 0,5 mg/L

5.4 Modèle pharmacocinétique

Le modèle pharmacocinétique utilisé était un modèle à un compartiment. De nombreux modèles pharmacocinétiques de populations ont été publiés pour les patients atteints de mucoviscidose, principalement pour comparer la pharmacocinétique de la tobramycine administrée en 3 fois *versus* une fois par jour. En 2018, les équipes de Limoges et Bordeaux ont défini un modèle pharmacocinétique de population pédiatriques à un compartiment, le modèle à deux compartiments ayant montré une variabilité plus élevée sans amélioration (97).

5.5 Déroulement de l'étude

Dans un premier temps, les caractéristiques de la population et des cures antibiotiques ont été définies, les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés pour chaque aminoside sur l'ensemble des cures, puis comparées selon le sexe et l'âge grâce à des analyses en sous-groupes. Deux groupes selon le sexe : garçons et filles ; et quatre groupes selon l'âge : 0 à 2 ans inclus ; 3 à 6 ans inclus ; 7 à 12 ans inclus ; 13 à 19 ans. La posologie initiale était comparée à la posologie finale après adaptation individuelle. Chaque cure réalisée chez un même patient,

mais distante d'au moins un mois d'intervalle avec la précédente, était considérée comme indépendante.

Dans un second temps, l'efficacité clinique des cures contre les BGN était évaluée, sur la fonction respiratoire par le Δ VEMS et sur la charge bactérienne par le Δ CFU. Enfin, nous avons recherché une corrélation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique des aminosides dans plusieurs sous-groupes selon l'indication de la cure et la colonisation bactériologique :

- cures visant les BGN : ensemble des cures et première cure (une cure par enfant par aminoside),
- cures contre le *Pseudomonas aeruginosa*,
- cures réalisées pour exacerbation aigue : ensemble des cures, première exacerbation (une cure par enfant) et exacerbation la plus récente (une cure par enfant).

5.6 Analyses statistiques

Le logiciel Excel (Microsoft® office Excel 2019) a été utilisé pour le recueil des données. L'analyse statistique a été réalisée grâce au programme Prism (version 8) permettant une analyse descriptive et analytique de l'échantillon. Les données quantitatives non appariées ont été analysées par le test non paramétrique de Mann Whitney. Le test non paramétrique de rang de Wilcoxon et le test de Student (Two Sample t test) ont permis de comparer les données quantitatives appariées. Pour les analyses en sous-groupes, les médianes des échantillons étaient comparées grâce au test de Kruskal-Wallis. L'analyse pharmacodynamique était réalisée grâce au logiciel NCSS (Kaysville, Utah), par le test de régression linéaire de Pearson. Les résultats ont été exprimés en valeur moyenne plus ou moins SEM (écart-type à la moyenne) ou en médiane [minimum-maximum]. Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative. L'équation permettant de trouver la valeur seuil de C_{max}/C_{MI} pour laquelle delta VEMS était positif pour la première exacerbation était :

$$C_{max}/C_{MI} : Y = 0.4182 * X - 9.834 \rightarrow Y=0, X=9.834/0.4182=23.5$$

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective non interventionnelle, l'étude n'a pas été soumise à l'approbation d'un comité de protection des personnes.

6 RESULTATS

6.1 Pharmacocinétique des aminosides

6.1.1 Caractéristiques de la population (tableau 7)

Nous avons inclus 493 cures utilisant des aminosides. Elles concernaient 90 patients, avec un nombre de cure par enfant médian de 4 [1-19].

Le *sex-ratio* M/F était de 1/1,05. La moitié des patients (51%) étaient homozygotes pour la mutation Phe508del et 88% (78/90) présentaient une insuffisance pancréatique exocrine.

Les caractéristiques des 493 cures sont résumées tableau 7. L'âge médian était de 11 [1-19] ans. Le poids médian était de 32 [7-91] kg, avec un index de masse corporelle (IMC) médian de 16,3 [12,2-35,0] kg/m². Le VEMS médian avant la cure était de 76 [18-124] % de la valeur théorique.

Sur les ECBC précédant la mise en route des cures, 217 (44%) étaient colonisés à *PA*, 255 (51%) étaient colonisés à *SAMS* et 69 (14%) à *SARM*.

Aucun enfant ne présentait d'insuffisance rénale avant la cure, la créatinine plasmatique était de 36 [15-82] µmol/L, le débit de filtration glomérulaire était de 199 [89-389] ml/min.

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge, le poids, l'IMC, le VEMS, la colonisation bactériologique et la fonction rénale entre les cures utilisant l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine.

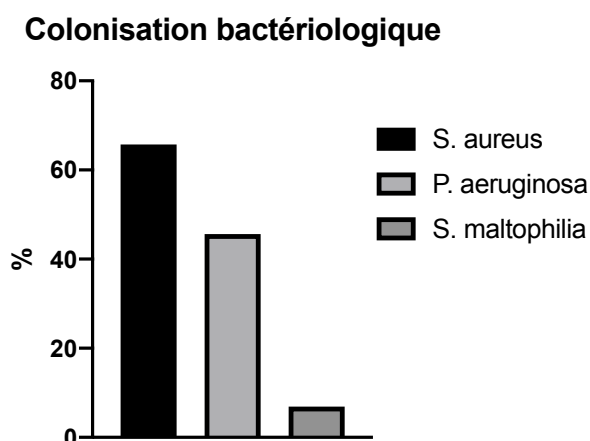


Figure 21 colonisation bactériologique à l'inclusion

6.1.2 Caractéristiques des cures

La majorité des cures d'antibiotiques étaient réalisées au domicile des patients. Si la cure était réalisée à domicile, le premier jour était effectué au CRCM, permettant de faire les dosages sanguins d'aminosides à H1 et H3 ou H6. Les autres cures ont été effectuées en hospitalisation au CHU de Bordeaux. L'amikacine était l'aminoside utilisé pour 259 (52,5%) cures, la tobramycine pour 174 (35,3%) cures et la gentamicine pour 60 (12,2%) cures. Ils étaient administrés par perfusion intra veineuse sur picc-line ou chambre implantable, en dose unique journalière, sur 30 minutes.

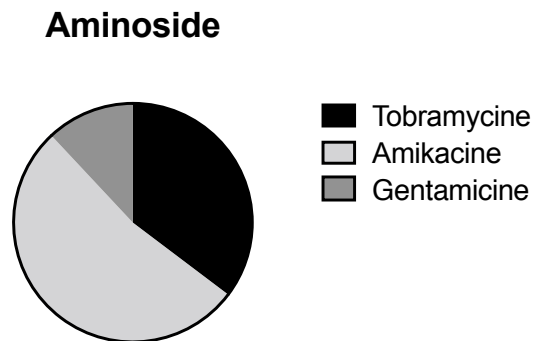


Figure 22 aminosides utilisés lors des cures

La durée moyenne des cures était de $14 \pm 5,8$ jours.

Les aminosides étaient associés à un ou plusieurs antibiotique(s) de la famille des beta-lactamines ou des quinolones (pipéracilline/tazobactam, ceftazidime, meropeneme, ciprofloxacine, teicoplanine). Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des antibiotiques associés à l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine ($p = 0,8$).

324 (66%) cures étaient réalisées pour traiter une exacerbation respiratoire aiguë, 169 (34%) étaient des cures systématiques chez des enfants colonisés à *SA*, ou *PA* ou autre BGN.

90 patients	Cures totales	Amikacine	Tobramycine	Gentamicine	<i>p</i>
Cures, n(%)	n = 493	259 (52,5)	174 (35,3)	60 (12,2)	
Age, médiane[<i>min-max</i>]	11 [1–19]	11 [1–19]	11 [1–19]	10 [4–17]	
0 – 2 ans, n(%)	8 (1,6)	5 (1,9)	3 (1,7)	0 (0)	
3 – 6 ans, n(%)	46 (9,3)	26 (10,0)	15 (8,6)	5 (8,3)	
7 – 12 ans, n(%)	283 (57,4)	141 (59,8)	104 (59,7)	38 (63,3)	
13 – 19 ans, n(%)	156 (31,6)	87 (33,5)	52 (29,8)	17 (28,3)	
Poids, médiane[<i>min-max</i>]	32 [7,7–91]	32 [9,1–91]	32 [7,7–76,1]	31,5 [15–68,8]	ns
IMC, médiane[<i>min-max</i>]	16,3 [12,2–35]	16,3 [12,2–35]	16,4 [12,2–24,8]	16,4 [13,1–25,5]	ns
Fonction rénale					
Créatininémie, médiane[<i>min-max</i>]	36 [15–82]	37 [18–82]	36 [15–77]	36 [17–69]	ns
DFG, médiane[<i>min-max</i>]	199 [89–389]	194 [89–389]	203 [119–327]	195 [113–365]	ns
EFR pré-cure					
VEMS, médiane[<i>min-max</i>]	76 [18–124]	77 [21–124]	72 [18–120]	78 [31–105]	ns
CVF, médiane[<i>min-max</i>]	85 [20–121]	86 [20–121]	82 [34–116]	85 [43–104]	ns
Bactériologie					
S. aureus, n(%)	324 (65)	159 (61)	113 (65)	52 (87)	
P. aeruginosa, n(%)	217 (44)	120 (46)	82 (47)	15 (25)	
CMI : S, n(%)	175 (82,9)	95 (80,5)	71 (89,9)	9 (64,3)	
CMI : I, n(%)	6 (2,8)	5 (4,2)	1 (1,3)	0	
CMI : R, n(%)	30 (14,2)	18 (15,3)	7 (8,9)	5 (35,7)	
S. maltophilia, n(%)	34 (7,4)	20 (8,2)	13 (8)	1 (1,8)	
Indication					
Exacerbation, n(%)	324 (66)	184 (71)	109 (63)	31 (53)	
Systématique, n(%)	169 (34)	76 (29)	65 (37)	28 (47)	
Durée de la cure, moyenne(SD)	14 (5,8)	14,3 (7,3)	13,2 (3,2)	13,2 (2,6)	ns
Posologie initiale, médiane[<i>min-max</i>]		34 [10–48]	15	10 [4–15]	

Tableau 7 caractéristiques de la population à l'inclusion, âge en années, poids en kg, IMC en kg/m², créatininémie en µmol/L, DFG en ml/min, VEMS en %théorique, CVF en %théorique, CMI de l'aminoside : S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant, durée de la cure en jours, posologie initiale en mg/kg/j.

6.1.3 Amikacine

259 cures utilisant l'amikacine ont été étudiées. Les enfants avaient un âge médian de 11 [1-19] ans, un poids médian de 32,0 [9,1-91,0] kg. On observait une colonisation à *S. aureus* dans 61% des cures, à *P. aeruginosa* dans 46%, dont 80,5% sensibles et 15,3% résistants à l'amikacine, à *S. maltophilia* dans 8,2%.

L'amikacine était associée à la ceftazidime dans 78 cures (30%), à la piperacilline/tazobactam dans 66 cures (25%), à l'imipenem ou au meropenem dans 48 cures (19%), à la teicoplanine dans 24 cures (9%), à la ciprofloxacine dans 13 cures (5%), à la colimycine dans 7 cures (3%).

La posologie médiane initiale de l'amikacine était 34 [10-48] mg/kg/j, permettant d'obtenir une concentration maximale (C_{max}) médiane de 111,6 [41,1-161,7] mg/L. Après ajustement par méthode Bayésienne, la posologie médiane pendant la cure était de 32 [11-61] mg/kg/j ($p < 0,0001$), permettant d'obtenir une C_{max} de 104,3 [53,8-126,0] mg/L, soit une différence de 6 mg/L ($p < 0,0001$). La clairance était de 68,8 [16,4-162,8] ml/min, l'aire sous la courbe était 259,5 [78,7-438,7] h.mg/L, le volume de distribution total était de 1 [0,7-2] L/kg, le temps de demi-vie était de 1,3 [0,8-2,1] heures. La concentration résiduelle (C_{min}) pour cette posologie était de 0,5 [0,1-1,5] mg/L.

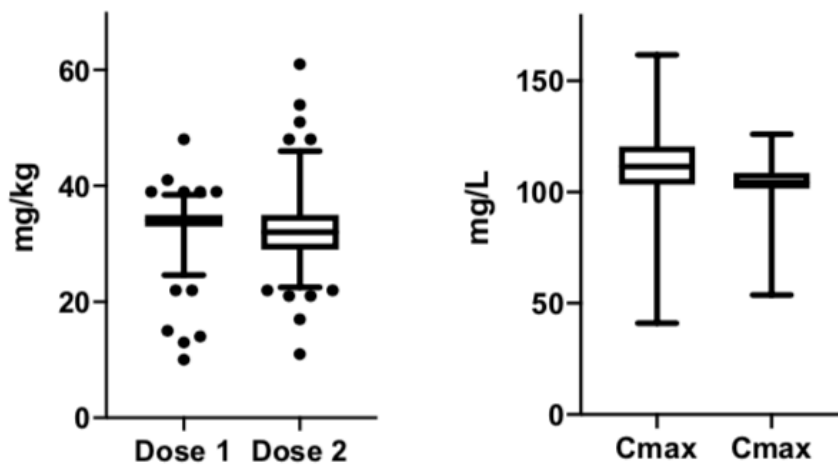


Figure 23 : Posologie et C_{max} de l'amikacine avant et après ajustement par méthode Bayésienne, « Dose 1 » avant ajustement, « Dose 2 » après ajustement.

Des analyses en sous-groupe concernant le sexe et l'âge ont été réalisées, retrouvaient des différences statistiquement significatives concernant la clairance de l'amikacine, plus élevée chez les garçons ($76,4 \pm 24,5$ ml/min) que chez les filles ($68,6 \pm 21,4$ ml/min) $p = 0,007$ et augmentant avec l'âge ($p < 0,001$). L'AUC était aussi plus élevée chez les garçons ($271,7 \pm$

58,9 mg.h/L) que chez les filles ($254,9 \pm 52,2$ mg.h/L) $p < 0,01$ et augmentait avec l'âge. Parallèlement, les Cmax étaient plus basses chez les garçons ($p = 0,02$) et chez les enfants plus âgés ($p = 0,001$). On n'observait pas de différence statistiquement significative concernant le volume de distribution et le temps de demi-vie.

	0-2 ans	3-6 ans	7-12 ans	13-19 ans	p
n	5	26	141	88	
Dose 1	33,6 (1,3)	33,5 (4,4)	33,8 (3,7)	33,9 (2,7)	ns
Dose 2	37,2 (6,9)	35,2 (5,5) *	32,8 (6,1) *	30,9 (4,8) **	* $p < 0,01$ * $p = 0,04$
Cmax	109,4 (9,4)	106,7 (10,2) *	105,2 (8,8) *	102,9 (5,8) **	* $p < 0,01$ * $p = 0,01$
Cmin	0,7 (0,2)	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)	0,6 (0,3)	ns
Cl	31,4 (14,3) **	43,9 (9,4) **	67,1 (14,7) ***	90,7 (21,9) ***	$p < 0,01$
Vd	1,2 (0,2)	1,1 (0,2)	1,1 (0,2)	1,0 (0,2)	ns
T1/2	1,3 (0,3)	1,2 (0,2) *	1,3 (0,2) *	1,4 (0,2) **	$p < 0,01$
AUC	234,3 (68,5)	225,1 (46,9) **	256,9 (51,8) **	283,9 (56,0) **	$p < 0,01$

Tableau 8 : Pharmacocinétique de l'amikacine en fonction de l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L. Résultats exprimés en moyenne (\pm SD)

Après ajustement individuel, la posologie moyenne était de $35,2 \pm 5,5$ mg/kg/j chez les 3-6 ans, de $32,8 \pm 6,1$ mg/kg/j chez les 7-12 ans et de $30,9 \pm 4,8$ mg/kg/j chez les 13-19 ans, avec une différence significative entre les groupes ($p < 0,05$).

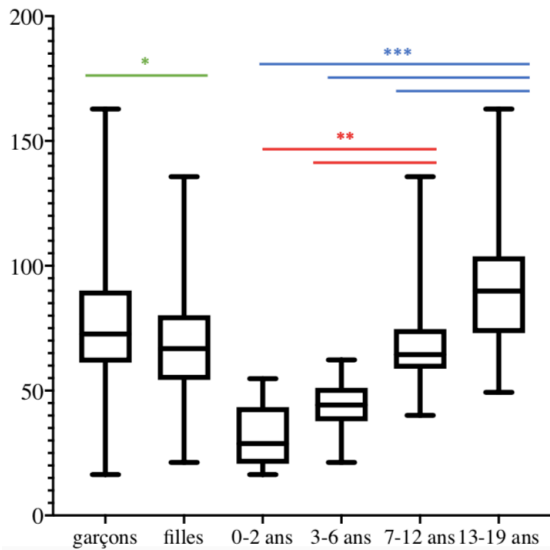


Figure 26 Clairance de l'amikacine selon le sexe et l'âge (ml/min) *différence significative entre garçons et filles, $p=0,007$, ** différence significative entre les 0-2 ans et les 7-12 ans et entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p<0,001$, *** différence significative entre les 0-2 ans et les 13-19 ans, les 3-6 ans et les 13-19 ans et les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p<0,001$

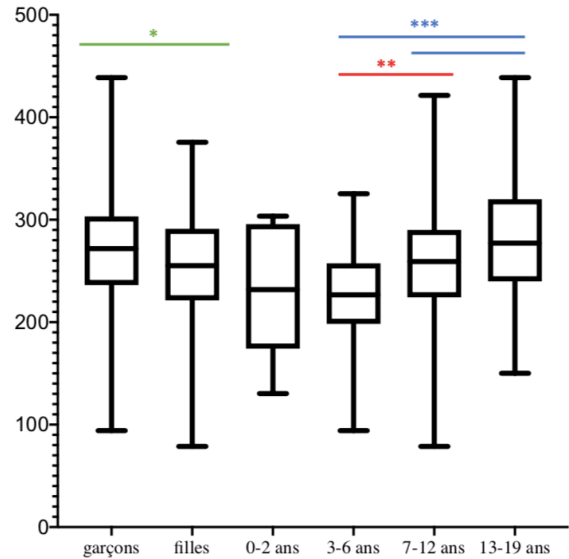


Figure 25 : AUC de l'amikacine selon le sexe et l'âge (mg.h/L). *différence significative entre garçons et filles, $p<0,01$, ** différence significative entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p=0,02$, *** différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans et les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p<0,01$

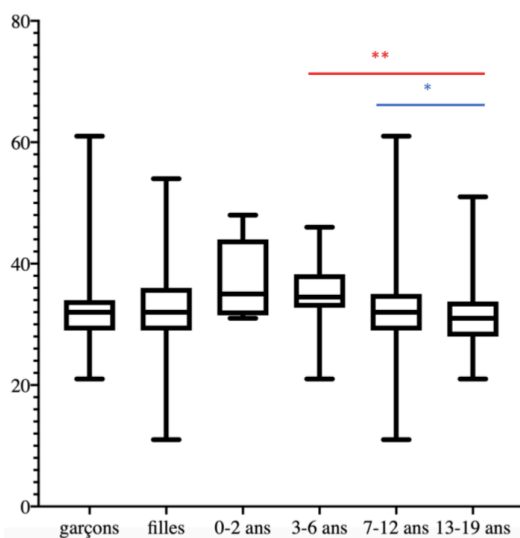


Figure 24 : Posologie de l'amikacine après ajustement (mg/kg/j), ** différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p=0,0003$, * différence significative entre les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p=0,04$

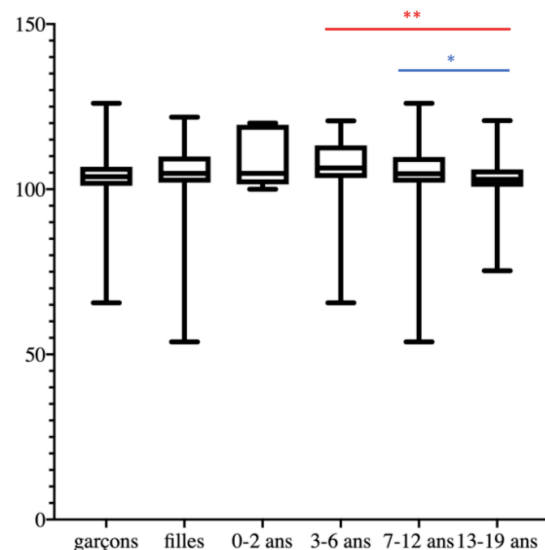


Figure 26 : Cmax de l'amikacine selon le sexe et l'âge (mg/L), ** différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p=0,006$, * différence significative entre les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p=0,01$

6.1.4 Tobramycine

174 cures utilisant la tobramycine ont été étudiées. Les enfants étaient âgés de 11 [1-19] ans et pesaient 32 [7,7-76,1] kg. La colonisation à *S. aureus* concernait 65% des cures, *P. aeruginosa* 47% des cures (89,9% sensibles et 8,9% résistants à la tobramycine), *S. maltophilia* 8% des cures.

La tobramycine était associée à la ceftazidime dans 43 cures (25%), à la piperacilline/tazobactam dans 46 cures (26%), à l'imipenème ou au meropenème dans 32 cures (18%), à la teicoplanine dans 16 cures (9%), à la ciprofloxacine dans 16 cures (9%), à la colimycine dans une cure.

La posologie médiane initiale était 15 [10-35] mg/kg/j, permettant d'obtenir une concentration maximale (C_{max}) de 62,8 [42-167] mg/L. Après ajustement par méthode Bayésienne, la posologie pendant la cure était de 13 [7-23] mg/kg/j (p<0,0001), permettant d'obtenir une C_{max} de 54,4 [46,7-107,0] mg/L, soit une différence de 6,9 mg/L (p<0,0001). La clairance était de 57,3 [17,9-146,6] ml/min, l'aire sous la courbe était de 125,7 [60,5-348,8] mg.h/L, le volume de distribution total était de 0,8 [0,4-1,2] L/kg, le temps de demi-vie était de 1,2 [0,6-1,9] heures. La concentration résiduelle (C_{min}) pour cette posologie était de 0,2 [0,1-0,6] mg/L.

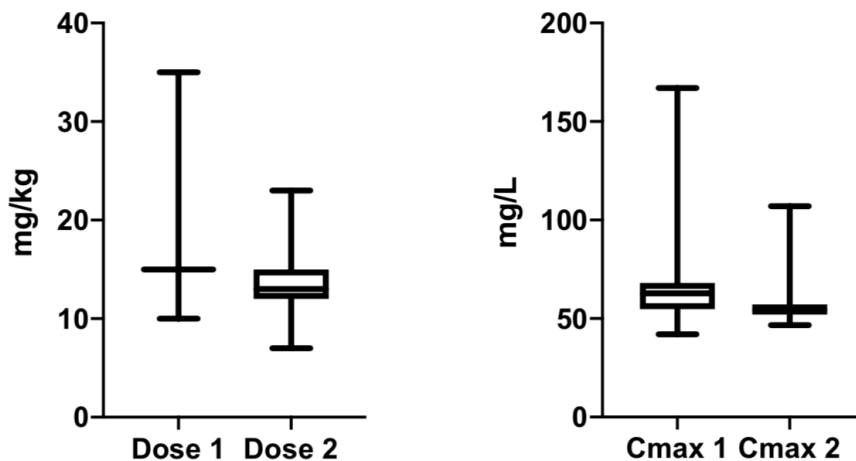


Figure 27 : Posologie et C_{max} de la tobramycine avant et après ajustement par méthode Bayésienne. « Dose 1 » avant ajustement, « Dose 2 » après ajustement

	0-2 ans	3-6 ans	7-12 ans	13-19 ans	p
n	3	15	104	52	
Dose 1	14,7 (1,2)	14,7 (0,5)	14,9 (0,8)	14,7 (3,7)	ns
Dose 2	16,3 (2,5)	14,4 (2,9)	13,3 (2,3)	13,5 (2,8)	ns
Cmax	64,4 (9,2)	57,7 (3,6) *	55,6 (6,5)	54,7 (7,9) *	p = 0,005
Cmin	0,1 (0,1)	0,1 (0,1)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	ns
Cl	31,7 (13,1) *	37,4 (10,4) **	57,5 (17,4) **	84,3 (21,5) ***	p < 0,01
Vd	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	ns
T1/2	0,8 (0,2) *	1,0 (0,1) **	1,2 (0,2) *	1,2 (0,2) **	p < 0,05
AUC	79,1 (21,1) **	110,8 (20,4) *	135,5 (33,6) **	139,3 (47,5) *	p < 0,05

Tableau 9 : Pharmacocinétique de la tobramycine en fonction de l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L. Résultats exprimés en moyenne (\pm SD)

De même que pour l'amikacine, des analyses en sous-groupe concernant le sexe et l'âge ont été réalisées et retrouvaient des différences statistiquement significatives concernant la clairance de la tobramycine, plus élevée chez les garçons ($69,1 \pm 24,1$ ml/min) que chez les filles ($59,1 \pm 22,3$ ml/min), $p = 0,004$ et augmentant avec l'âge ($p < 0,001$). Parallèlement, les Cmax étaient plus basses chez les garçons (non significatif) et chez les enfants plus âgés ($p = 0,001$). Le temps de demi-vie augmentait avec l'âge, allant de 0,8 à 1,2 heures ($p < 0,05$), l'aire sous la courbe augmentait aussi avec l'âge ($p < 0,05$), mais il n'y avait pas de différence significative selon le sexe.

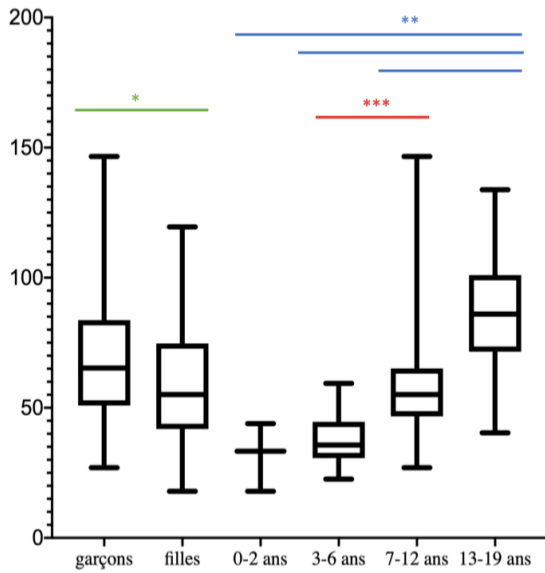


Figure 28 : Clairance de la tobramycine selon le sexe et l'âge (ml/min), *différence significative entre garçons et filles, $p=0,004$, *** différence significative entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p<0,01$, ** différence significative entre les 0-2 ans et les 13-19 ans, les 3-6 ans et les 13-19 ans et les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p<0,01$

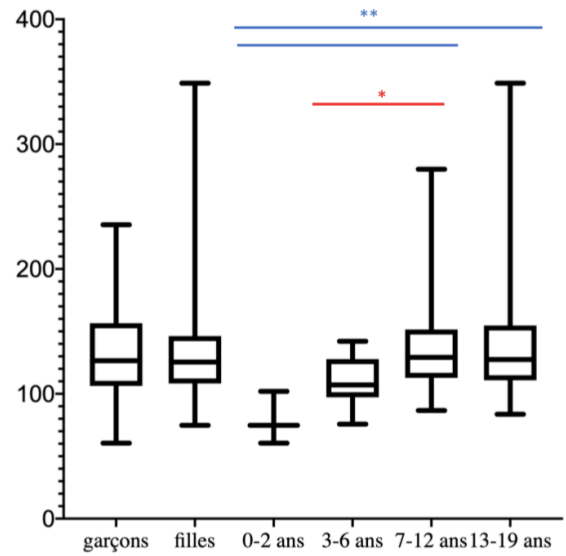


Figure 29 : AUC de la tobramycine selon le sexe et l'âge (mg.h/L) * différence significative entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p<0,05$, ** différence significative entre les 0-2 ans et les 13-19 ans, et entre les 0-2 ans et les 7-12 ans, $p<0,05$

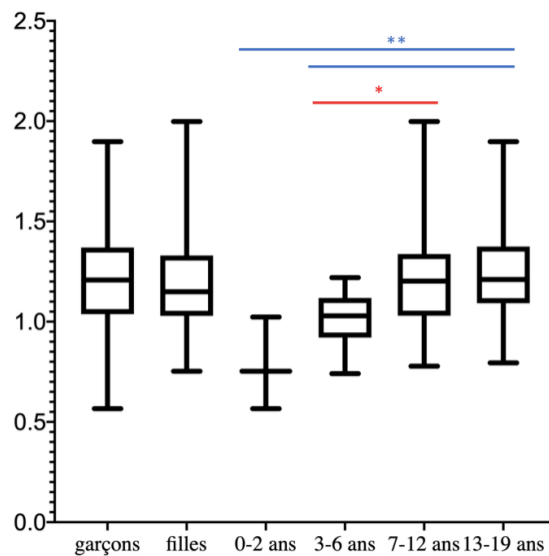


Figure 30 : temps de demi-vie de la tobramycine selon le sexe et l'âge (h) * différence significative entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p<0,05$, ** différence significative entre les 0-2 ans et les 13-19 ans et entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p<0,05$

6.1.5 Gentamicine

59 cures utilisant la gentamicine ont été étudiées. Les enfants étaient âgés de 10 [4-17] ans. Les ECBC pré cure montraient 87% de colonisation à *S. aureus*, 25% à *P. aeruginosa* (64% sensibles et 36% résistants à la gentamicine), il y avait un ECBC positif à *S. maltophilia*. 31 cures étaient réalisées pour le traitement d'une exacerbation et 28 à titre systématique.

La gentamicine était associée à la ceftazidime dans 10 cures (16,9%), à la piperacilline/tazobactam dans 15 cures (25,4%), à l'imipenem ou au meropenem dans une cure (1,7%), à la teicoplanine dans 21 cures (35,6%), à la ciprofloxacine dans 3 cures (5,1%).

La posologie médiane initiale de la gentamicine était 10 [4-15] mg/kg/j, permettant d'obtenir une Cmax de 33,6 [20,3-48,8] mg/L. Puis après ajustement par méthode Bayésienne, la posologie pendant la cure était de 15 [9-20] mg/kg/j ($p < 0,0001$), permettant d'obtenir une Cmax médiane de 51,4 [31,7-57,1] mg/L, soit une différence de 16,4 mg/L ($p < 0,0001$). La clairance médiane était de 66,8 [35,6-243,6] ml/min, l'aire sous la courbe était de 80,8 [37,5-143,9] mg.h/L, le volume de distribution total était de 1 [0,6-1,5] L/kg, le temps de demi-vie était de 1,4 [0,7-1,8] heures. La concentration résiduelle (Cmin) pour cette posologie était de 0,2 [0,1-0,5] mg/L.

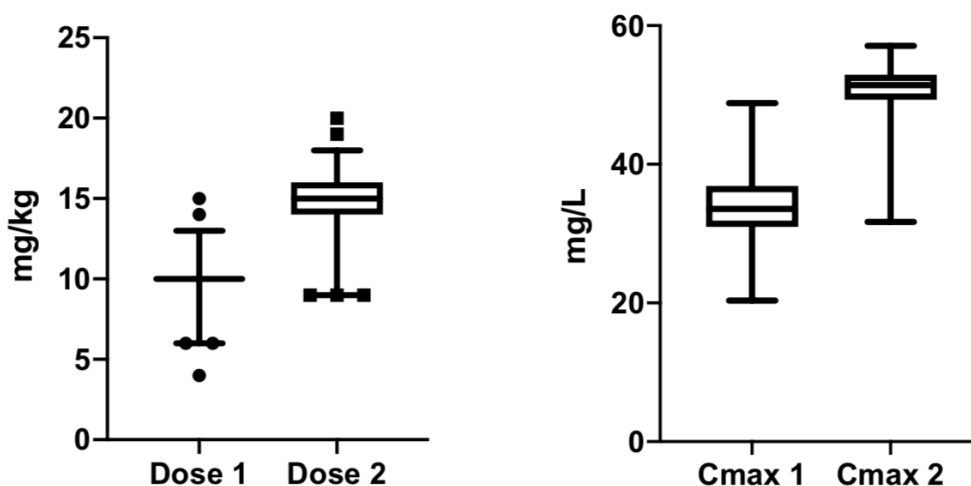


Figure 31 Posologie et Cmax de la gentamicine avant et après ajustement par méthode Bayésienne.
« Dose 1 » avant ajustement, « Dose 2 » après ajustement

De même que pour l'amikacine et la tobramycine, des analyses en sous-groupe concernant le sexe et l'âge ont été réalisées et retrouvaient des différences concernant la clairance, plus élevée chez les garçons ($76,4 \pm 38,8$ ml/min) que chez les filles ($65,2 \pm 22,9$ ml/min), non significatif

et augmentant de façon significative avec l'âge ($p < 0,001$). Le temps de demi-vie était plus élevé chez les enfants plus âgés ($p = 0,01$). On n'observait pas de différence significative concernant l'aire sous la courbe et le volume de distribution. Parallèlement, les posologies finales et les Cmax étaient plus basses chez les garçons (non significatif) et chez les enfants plus âgés ($p = 0,002$).

	0-2 ans	3-6 ans	7-12 ans	13-19 ans	p
n	0	5	38	16	
Dose 1		10,6 (1,9)	9,9 (1,5)	9,5 (1,6)	ns
Dose 2		17,6 (1,3) **	15,0 (1,8) *	13,9 (2,6) *	* p=0,0002 * p=0,01
Cmax		54,2 (2,1) *	50,8 (3,7)	47,1 (6,6) *	* p=0,0002
Cmin		0,1 (0,02) *	0,2 (0,1) *	0,2 (0,1)	* p=0,02
Cl		43,0 (7,8) *	61,7 (14,7) *	100,9 (44,4) **	p<0,0001
Vd		1,1 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,2)	ns
T1/2		1,2 (0,1) *	1,4 (0,2)	1,4 (0,3) *	* p=0,01
AUC		67,9 (8,4)	83,2 (19,9)	81,8 (24,3)	ns

Tableau 10 Pharmacocinétique de la gentamicine selon l'âge, dose 1 et 2 en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L. Résultats exprimés en moyenne (\pm SD)

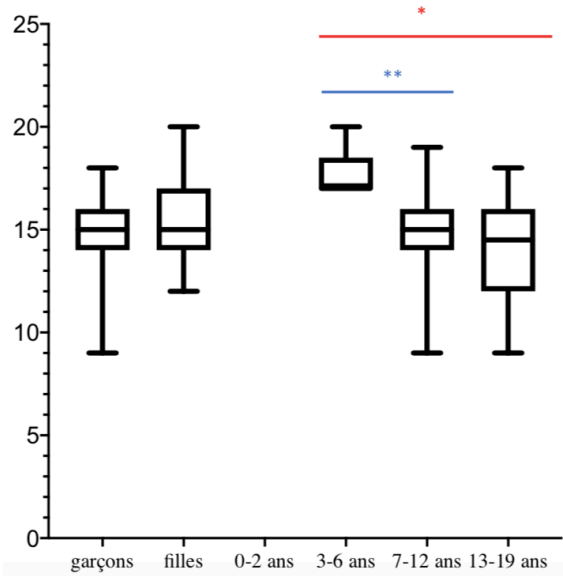


Figure 35 Posologie après adaptation de la gentamicine selon le sexe et l'âge (mg/kg/j) * différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p=0,002$, ** différence significative entre les 3-6 ans et les 7-12 ans, $p=0,01$

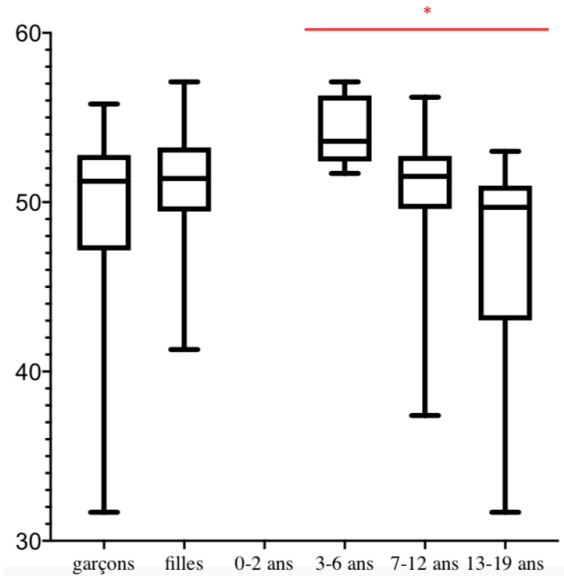


Figure 34 Cmax de la gentamicine selon le sexe et l'âge (mg/L) * différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p=0,002$

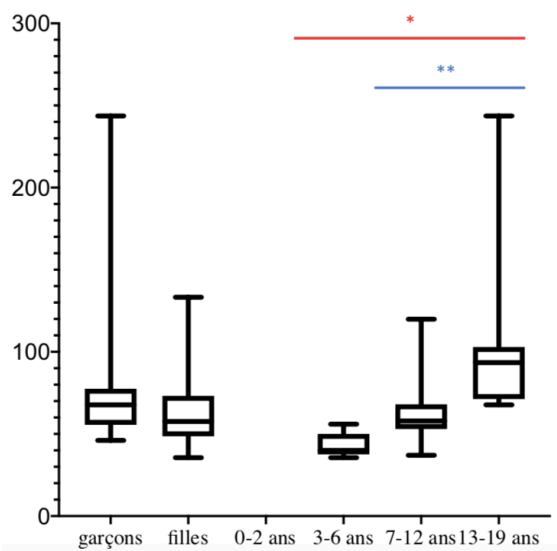


Figure 32 Clairance de la gentamicine selon le sexe et l'âge (ml/min) * différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p<0,0001$, ** différence significative entre les 7-12 ans et les 13-19 ans, $p<0,0001$

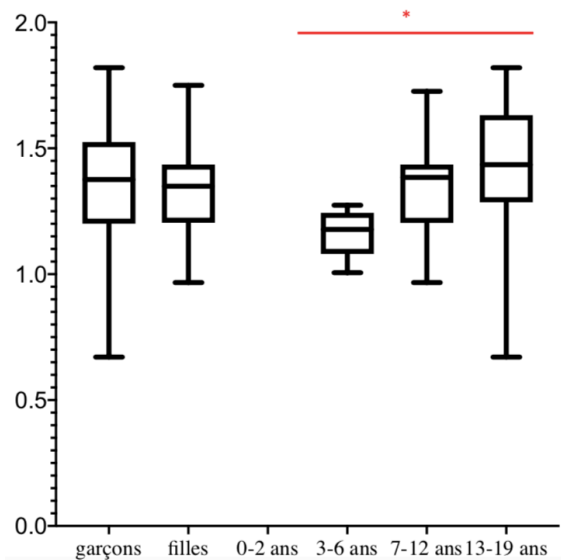


Figure 33 T 1/2 de la gentamicine selon le sexe et l'âge (h) * différence significative entre les 3-6 ans et les 13-19 ans, $p=0,01$

6.2 Pharmacodynamique des aminosides

6.2.1 Caractéristiques de la population

Nous avons étudié 283 cures d'aminoside en association avec une β -lactamine ou une quinolone chez 67 enfants entre 2013 et 2018. L'âge médian était de 11,4 [2,1-19,4] ans. Tous les enfants étaient colonisés à BGN en début de cure : 146 cures (51,6%) ciblaient le PA sensible aux β -lactamines (PAS), 47 cures (16,6%) le PA résistant aux β -lactamines (PAR). 90 cures (31,8%) ciblaient un autre BGN : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ou *Acinetobacter baumannii*. Dans 65% des cures (185/283), il y avait une co-colonisation à SA, dont 78% (144) étaient sensibles et 22% (41) résistants à la méticilline.

L'amikacine était l'aminoside le plus utilisé, dans 138 cures, puis la tobramycine dans 120 cures et la gentamicine dans 25 cures. L'aminoside était associé dans 94 cures (33,2%) à la ceftazidime, dans 83 cures (29,3%) à la pipéracilline-tazobactam, dans 44 cures (15,5%) au mérépénème, dans 9 cures (3,1%) à la teicoplanine, dans 23 cures (8,1%) à la ciprofloxacine. L'analyse de variance ne retrouvait pas de différence significative de l'évolution du VEMS selon l'antibiotique associé à l'aminoside.

L'évolution fonctionnelle respiratoire, bactériologique et les caractéristiques pharmacocinétiques des cures sont résumées dans le tableau en annexe 2.

6.2.2 Impact sur la fonction respiratoire (cf. annexe 2)

Sur l'ensemble des 283 cures étudiées, 257 avaient un VEMS avant et après cure disponibles, avec une amélioration non significative (75,6 (\pm 19,5) % vs 78,1 (\pm 19,1) % NS). Les analyses en sous-groupes ne montraient pas de différence significative du Δ VEMS selon le BGN présent en début de cure (+3,2 (\pm 11,4) % pour les 126 cures à PAS, +0,7 (\pm 10,6) % pour les 47 cures à PAR et +2,7 (\pm 14,3) % pour les 90 cures à autre BGN). Il n'y avait pas de différence significative selon la CMI de l'aminoside utilisé (S : +3.17 (\pm 11,4) %, I : +2.8 (\pm 12,5) %, R : +1.7 (\pm 13,5) % NS), ni selon l'aminoside ou l'autre antibiotique utilisé.

Il n'y avait pas d'amélioration du VEMS significative lors de la première exacerbation à BGN (79,1 (\pm 18,1) % vs 81,7 (\pm 17,9) %, NS). On observait en revanche pour la première exacerbation une amélioration du VEMS si la CMI du germe à l'aminoside utilisé était basse (Δ VEMS +3,8 (\pm 11,3) % vs +0,95 (\pm 10,9) % NS). De même pour les exacerbations les plus

récentes, le Δ VEMS était plus marqué si la CMI était basse pour l'amikacine (+2,76 (\pm 2,1) % vs +0,84 (\pm 2,6) % NS) et la tobramycine (+3,6 (\pm 2,5) % vs 1,5 (\pm 1,9) % NS).

6.2.3 Impact sur la charge bactérienne (cf. annexe 2)

La diminution de la charge bactérienne entre l'ECBC pré cure et l'ECBC post cure était toujours significative. Sur les 283 cures étudiées, on observait une amélioration significative des CFU pré et post cure (4,1 (\pm 1,7) vs 2,3 (\pm 2,3) ; $p < 0,0001$), avec un pourcentage d'éradication du germe de 45,2% (128/283). Il n'y avait pas de différence significative selon la nature du BGN, en revanche on observait une différence selon la CMI de l'aminoside utilisé (Δ CFU S -2.29 (\pm 2,6) vs I -1.55 (\pm 2,4) et R -1.08 (\pm 2,5) ; $p = 0.0008$).

Sur les premières cures à BGN (primo colonisations et premières exacerbations, 117 cures), il y avait une différence significative entre les CFU pré et post cure (4.1 (\pm 1,7) vs 1.6 (\pm 2,2) ; $p < 0.0002$). Il n'y avait pas de différences selon le BGN ou l'aminoside. Lorsque l'amikacine était utilisée, il y avait 65% d'éradication du BGN, une amélioration des CFU passant de 3,97 (\pm 1,7) à 1,57 (\pm 2,1), avec une différence significative du Δ CFU en cas de CMI basse (S -2,9 (\pm 2,9) vs R -1,3(\pm 2,8), $p < 0,01$). On observait les mêmes résultats lorsque la tobramycine était utilisée, avec 34 éradications sur 46 cures (73%), une amélioration significativement meilleure des CFU quand la CMI était basse (Δ CFU S -2,8 (\pm 2,7) vs -0,3 (\pm 2,6), $p = 0,008$).

Sur les cures les plus récentes à BGN, il y avait 68/117 (58%) d'éradication du germe. Il y avait une amélioration significative des CFU, avec une différence significative des CFU si le BGN était sensible à l'aminoside (Δ CFU S -2.7 (\pm 0.3) vs R -1.3 (\pm 0.4), $p = 0.002$). Pour les 8 cures utilisant la gentamicine, on observait une amélioration significative des CFU (CFU pré 4,5 (\pm 2,0) vs CFU post 1,6 (\pm 1,9), surtout quand le germe était sensible à la gentamicine (Δ CFU S -4,8 (\pm 2,3) vs +0,33 (\pm 1,8), $p = 0,05$), avec 50% d'éradication du BGN en post cure.

6.2.4 Corrélation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Les analyses de corrélation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique réalisées sur l'ensemble des 283 cures contre les BGN ne retrouvaient pas de corrélation entre Δ VEMS et Cmax/CMI ou AUC/CMI, ni même entre Δ VEMS et Cmax. En revanche, il existe une relation significative entre Δ CFU et Cmax/CMI, avec un coefficient de corrélation de Pearson $r -0,20$, $p < 0,001$, ainsi qu'entre Δ CFU et AUC/CMI, $r -0,19$, $p = 0,001$.

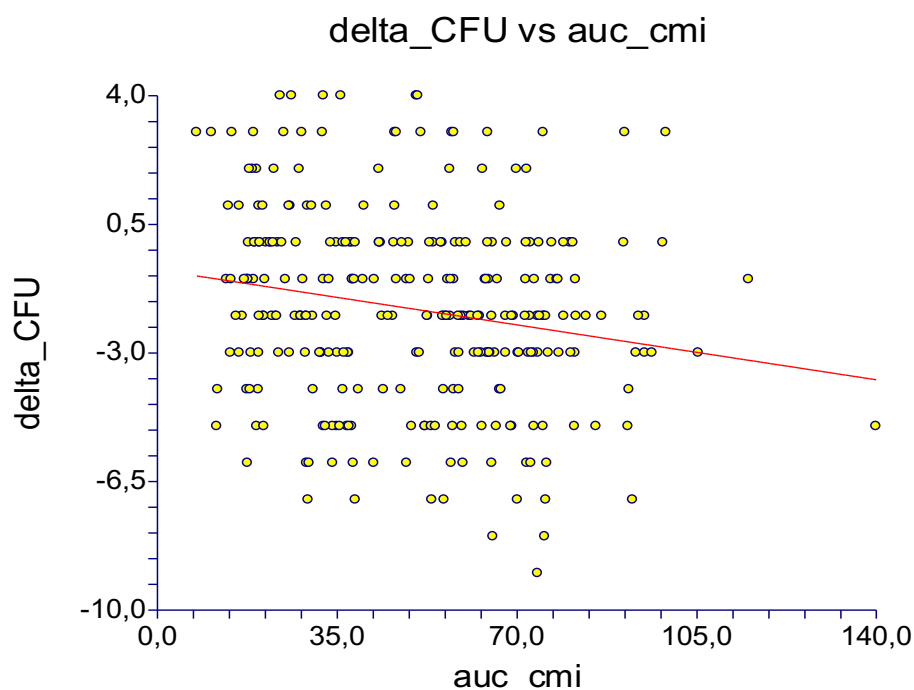


Figure 36 Régression linéaire, delta CFU en fonction de AUC/CMI

Dans les analyses par aminoside, on retrouvait une tendance à une corrélation positive non significative de C_{max}/CMI et Δ VEMS avec l'amikacine et la tobramycine, mais négative avec la gentamicine.

Les analyses en sous-groupes retrouvent des résultats équivalents, que ce soit pour les cures réalisées en cas d'exacerbations, celles réalisées pour la première exacerbation à BGN, ou pour les cures visant le *Pseudomonas aeruginosa* uniquement, avec une corrélation significative de Δ CFU et C_{max}/CMI : $r -0,30$ ($p = 0,03$), $r -0,26$ ($p = 0,004$), $r -0,15$ ($p = 0,02$) respectivement, et une absence de corrélation significative avec Δ VEMS.

En revanche, il y avait une corrélation significative de Δ VEMS et C_{max}/CMI lors des cures réalisées pour première exacerbation, $r 0,33$, $p = 0,04$; ainsi qu'une corrélation négative significative entre Δ CFU et C_{max}/CMI ($r -0,38$, $p = 0,01$) et AUC/CMI ($r -0,4$, $p = 0,008$). La valeur seuil de C_{max}/CMI pour laquelle Δ VEMS devient positif est alors de 23,5.

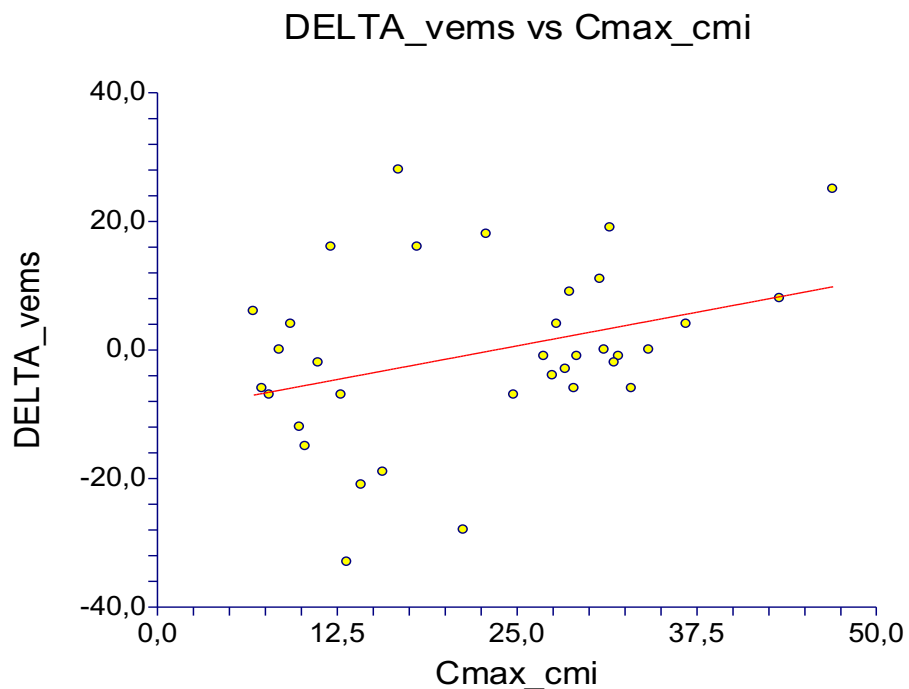


Figure 37 Régression linéaire, Δ VEMS en fonction de Cmax/CMI, 1ere exacerbation

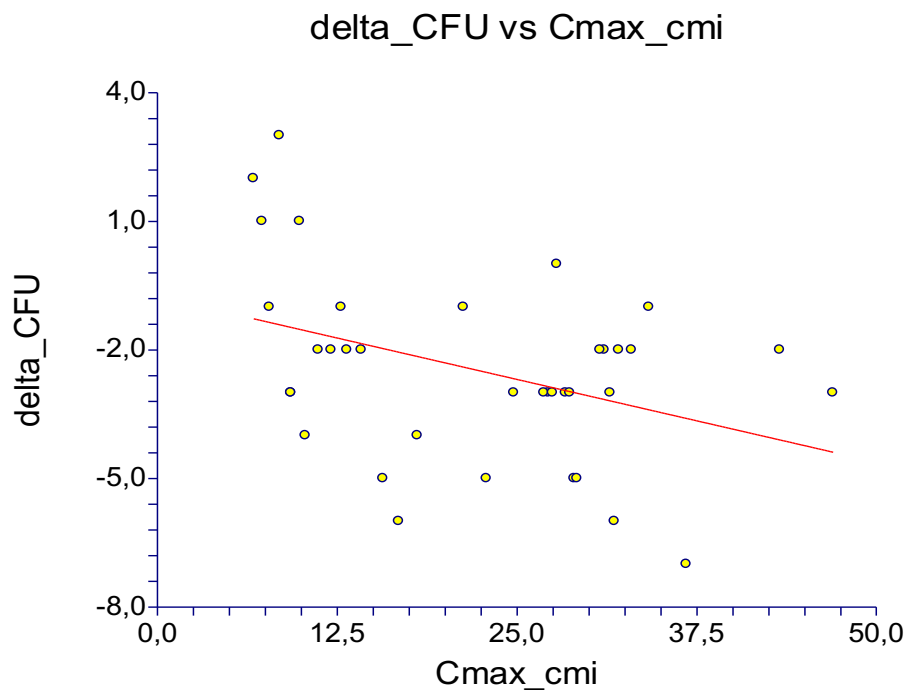


Figure 38 Régression linéaire, Δ CFU en fonction de Cmax/CMI, 1ere exacerbation

7 DISCUSSION

7.1 Pharmacocinétique

Cette étude pharmacocinétique évaluant 493 cures antibiotiques intraveineuses est, à notre connaissance, la plus importante réalisée dans la population pédiatrique concernant les trois aminosides principalement utilisés dans la mucoviscidose, l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine. Nous avons observé une augmentation de la clairance, de l'aire sous la courbe et du volume de distribution, et une diminution du temps de demi-vie par rapport à une population adulte saine. Il n'existe pas d'étude pharmacocinétique en pédiatrie en dehors de pathologies spécifiques. Ces résultats sont en accord avec les études réalisées chez l'adulte atteint de mucoviscidose (58) et celles sur les petites cohortes pédiatriques (98–103). La clairance totale des aminosides dans la mucoviscidose dépend essentiellement de la filtration glomérulaire, de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire. La filtration glomérulaire est peu modifiée mais du fait d'un pH urinaire plus acide, les aminosides sont plus ionisés et moins réabsorbés (104). Nous avons décrit une augmentation de la clairance avec l'âge, avec une différence significative entre les nourrissons/jeunes enfants et les adolescents. En 1987, Groot et al. avaient retrouvé également une corrélation entre l'augmentation de la clairance tubulaire des aminosides et l'aggravation de la maladie respiratoire dans la mucoviscidose (105). En effet, la clairance pulmonaire compte tenu du volume important de sécrétions bronchiques joue un rôle non négligeable. L'élimination pulmonaire est très lente, de l'ordre de 48 heures en fin de cure et dépend notamment du degré de liaison du produit aux sécrétions bronchiques et de l'inflammation locale. Ceci peut expliquer pour les aminosides l'augmentation de la clairance plasmatique alors que la clairance rénale n'est pas modifiée (106).

Dans notre population le volume de distribution est aussi augmenté allant de 0,7 à 2 L/kg, les valeurs normales chez l'adulte étant de 0,3 à 0,4 L/kg. Cela s'explique par l'augmentation du volume plasmatique de 30 à 40%, une forte proportion de masse maigre et le fait que le retard pondéral précède le retard statural chez les enfants, les aminosides étant des molécules très hydrophiles. La diffusion des médicaments dans un volume considérable de sécrétions bronchiques participe à ce phénomène. La concentration des aminosides dans les sécrétions bronchiques est stable et augmente au fur et à mesure de la cure d'antibiotiques, jusqu'à un état d'équilibre atteint la deuxième semaine (107).

Dans la littérature, pour un même schéma thérapeutique, les études ont été pour la plupart réalisées dans les années 1980-1990 sur de petites cohortes. Ainsi, concernant l'amikacine, Canis et al. retrouvaient chez 18 patients enfants et adultes jeunes une clairance équivalente de 68,3 ml/min, mais un volume de distribution plus élevé de 1,9 L/kg et un temps de demi-vie rallongé de 3,15 heures, ils obtenaient des concentrations maximales et minimales supérieures aux nôtres, respectivement 121,4 et 0,88 mg/L pour une posologie de 35 mg/kg/j (99). Beringer et al. retrouvaient quant à eux un temps de demi-vie équivalent à celui de notre population de 1,4 heures, mais un volume de distribution inférieur et une clairance plus élevée (100). Vic et al. retrouvaient chez 18 jeunes adultes une AUC équivalente à la nôtre, entre 271 et 287 mg.h/L, mais une clairance plus élevée à 130 ml/h/kg contre une moyenne de 99 ml/h/kg dans notre étude et un volume de distribution plus de deux fois supérieur au nôtre à 2,24 L/kg (98). La clairance et le volume de distribution plus élevés que dans notre population peuvent correspondre à des patients plus sévèrement atteints avec un volume de sécrétions et un état inflammatoire plus importants.

Concernant la tobramycine, les doses administrées allaient de 7 à 15 mg/kg/j et donnaient des concentrations maximales moyennes entre 22,6 et 42,5 mg/L et des Cmin < 1 mg/L (102,103,108,109). Deux études ont utilisé une posologie de 15 mg/kg/j. Dans celle de Bragonier et al., qui avait un effectif de seulement 7 patients, la clairance était de 3,7 L/h et correspondait à celle de notre étude (3,8 L/h), mais le temps de demi-vie était deux fois plus long, l'aire sous la courbe plus élevée (159,9 contre 133 mg.h/L), et les concentrations maximales obtenues étaient inférieures (40,2 contre 57,7 mg/L). Dans l'étude de Vic et al. regroupant 22 patients, le volume de distribution et la clairance correspondaient à nos résultats, cependant les concentrations maximales restaient de l'ordre de 40 mg/L.

Les études concernant les paramètres pharmacocinétiques de la gentamicine des enfants atteints de mucoviscidose sont limitées. Une étude de 1985 menée sur 46 patients (110) montre une augmentation du Vd jusqu'à 0,21 L/kg en administration unique journalière, des clairances à 2,28 ml/min/kg et une diminution du t1/2 vie par rapport aux patients du groupe contrôle. Des doses plus importantes de gentamicine sont donc nécessaires pour maintenir des taux similaires par rapport aux patients témoins (8,8 à 12 mg/kg/j). Dans l'étude de MacDonald et al. (101), menée sur 10 enfants, les auteurs retrouvent un volume de distribution, une clairance et des concentrations maximales en dessous de nos résultats (0,2 L/kg, 50,4 ml/min, 5,8 mg/L), mais utilisent une posologie de 60 mg/m²/j, bien inférieure à celle utilisée actuellement. Ces petites cohortes anciennes ne couvrent pas la grande variabilité inter et intra-individuelle observée dans notre étude.

Nous avons retrouvé des variations avec l'âge. La posologie après ajustement était significativement différente entre les 13-19 ans, les 3-6 ans et 7-12 ans, allant de 30 à 35 mg/kg/j ($p < 0,01$) pour l'amikacine, soulignant l'intérêt des dosages sanguin si la cure est débutée à une posologie prédéfinie. De même les garçons avaient une clairance et une AUC augmentée par rapport aux filles ($p = 0,007$). Ces différences pharmacocinétiques selon le sexe ont aussi été décrites chez l'adulte (111).

Malgré les posologies élevées utilisées dans cette étude, allant jusqu'à 61 mg/kg/j pour l'amikacine, 23 mg/kg/j pour la tobramycine et 20 mg/kg/j pour la gentamicine, nous n'avons pas observé de surdosage et les concentrations résiduelles étaient toujours en dessous du seuil toxique : 1,46 mg/L pour l'amikacine, 0,62 mg/L pour la tobramycine et 0,51 mg/L pour la gentamicine. La forte variation de la posologie initiale des aminosides est liée d'une part au fait que chez un même enfant, la posologie de la cure précédente était réutilisée au premier jour, puis réajustée après dosages plasmatiques, d'autre part jusqu'en 2015 nous suivions les recommandations concernant la dose maximale à utiliser en pédiatrie. Par exemple, la dose maximale d'amikacine était de 1000 mg par jour. A partir de 2015, devant les concentrations plasmatiques obtenues ne permettant pas d'atteindre la cible et l'absence de toxicité, nous nous sommes affranchi de cette recommandation.

Une limite importante de cette étude est que chaque cure a été considérée comme un patient indépendant, aucune variabilité intra-individuelle n'a été étudiée. Cependant, lors d'une étude préalable réalisée à Bordeaux en 2018, les patients avaient été étudiés individuellement et l'ajustement lors des visites successives était mauvais, ce qui signifiait que les paramètres pharmacocinétiques étaient très variables pour un même patient au fil du temps, même en l'espace de quelques jours. Une adaptation individuelle de la posologie reste donc recommandée à chaque cure pour chaque enfant et plusieurs dosages au cours d'une cure donnée pourraient être utiles, les aminosides ayant un index thérapeutique étroit (98).

Les paramètres pharmacocinétiques étaient obtenus à partir de dosages sanguins réalisés dans les 6 heures suivant le début de la perfusion d'antibiotique, donc sur le début des profils pharmacocinétiques, expliquant aussi l'utilisation d'un modèle à un compartiment, pouvant estimer de façon moins précise la distribution et l'élimination du médicament.

Les effectifs de cette étude étaient suffisants, mais les patients étaient pour la majorité d'entre eux âgés de plus de 6 ans, il n'y avait que 8 cures réalisées chez les 0-2 ans, et 46 chez les 3-6 ans, les sous-groupes étudiés étaient donc déséquilibrés.

7.2 Pharmacodynamique

En ce qui concerne l'efficacité des cures antibiotiques utilisant un aminoside dans les exacerbations ou en cas de colonisation chronique à BGN, notre étude ne retrouve pas d'amélioration significative du VEMS avant et après cure, mais une diminution significative de la charge bactérienne, avec près de 50% d'éradication du germe et une corrélation entre Δ CFU sur l'ECBC et C_{max}/CMI ou AUC/CMI .

Notre étude ne montre pas d'amélioration significative de la fonction respiratoire après une cure antibiotique. Cependant, il faut souligner qu'en pédiatrie il existe peu de variation du VEMS, le traitement d'une colonisation à BGN s'effectue en amont d'une dégradation de la fonction respiratoire, l'objectif de la cure étant l'éradication la plus précoce possible. Aussi, s'agissant d'une étude rétrospective, les mesures du VEMS chez les enfants n'étaient pas effectuées de façon stricte en début et fin de cure, mais jusqu'à 1 mois avant et après. Les études anciennes avec des fonctions pulmonaires pédiatriques plus altérées retrouvent une amélioration significative du VEMS pour l'utilisation de l'amikacine chez 20 enfants (98), et de la tobramycine sur 12 enfants (103).

Master et al. retrouvent quant à eux dans une étude sur la tobramycine une dégradation du VEMS de -2,2 à -5,8% entre le début et la fin de l'étude (109). Nous avons aussi constaté une dégradation du VEMS des enfants dans 104 cures (36%) avec un Δ VEMS moyen de -8,2 ($\pm 6,9$) %, allant de -1% à -33% en post-cure.

Dans cette étude, le VEMS augmente en post cure pour une valeur seuil de 23,5 C_{max}/CMI , correspondant à des posologies bien plus élevées que celles recommandées permettant d'atteindre une C_{max} à 10 fois la CMI. En effet, les particularités de la mucoviscidose nécessitent l'obtention de fortes concentrations in situ, afin de favoriser la pénétration des antibiotiques au sein du mucus et de contrebalancer les facteurs d'inhibition. Mendelman et al. ont montré in vitro sur des souches de PA sensibles à la gentamicine, que l'ajout au milieu de

culture de sécrétions bronchiques de sujets atteints de mucoviscidose conduisait à une perte de bactéricidie, même en présence d'une concentration égale à 10 fois la CMI. Seules des concentrations 25 fois supérieures à la CMI permettaient d'obtenir une efficacité (112), ce qui est en accord avec nos résultats. Ceci est dû à un pH acide des sécrétions bronchiques, l'anaérobiose locale, la présence de cations fixant les aminosides (notamment le calcium, par l'intermédiaire des alginates). Le *slime* freine la diffusion des aminosides. La présence de biofilms et de plusieurs morphotypes au sein du sputum avec des phénotypes de résistance différents entraînent des fréquentes discordances entre efficacité évaluée *in vitro* et inefficacité *in vivo* (19). En 2010, Sanders et al. publiait que la fonction pulmonaire après exacerbation ne revenait pas à la base chez environ 25% des patients atteints de mucoviscidose (96).

Dans notre étude, le pourcentage d'éradication du BGN varie entre 45,2% et 57,8%, les meilleurs résultats étant obtenus dans le traitement des exacerbations récentes. Ces résultats sont encourageants, en 2003 l'éradication atteignait seulement 30 à 40% dans le meilleur des cas (19).

Notre étude montre qu'il existe une meilleure efficacité de l'antibiotique sur la charge bactérienne lorsque la CMI est basse. Ceci peut s'expliquer notamment par le phénomène de résistance adaptative à la première dose des aminosides, responsable d'une phase de recroissance bactérienne lorsque la bactérie est de sensibilité diminuée et que la dose d'aminoside utilisée est trop faible, entraînant l'augmentation de la CMI (64). Il serait donc logique d'augmenter la posologie dès la première injection lorsque la CMI augmente, en visant un objectif de concentration C_{max}/CMI plus élevé. Se pose alors la question de la tolérance, en particulier rénale et auditive, de l'utilisation de telles doses d'aminosides pendant 14 jours consécutifs, de façon répétée chez des enfants. Dans ces conditions, il paraît indispensable de réaliser des dosages en début de cure, afin d'adapter les posologies, mais aussi potentiellement en milieu de cure.

Enfin, s'il paraît toxique d'utiliser des posologies permettant d'atteindre un pic C_{max}/CMI à 25, se pose la question de l'utilité des aminosides en cure de 14 jours lorsque l'enfant est colonisé par un germe résistant, que ce soit un *Pseudomonas* ayant acquis des résistances ou une BGN naturellement résistant aux aminosides (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*). Il pourrait être intéressant de les utiliser en début de cure pour favoriser l'action des beta-lactamines, du fait de l'absence d'effet inoculum (72), puis de les relayer par

une utilisation en aérosols, permettant une diffusion plus spécifique dans le tissu broncho-pulmonaire.

Nous avons observé dans notre étude qu'un certain nombre d'enfants présentaient une détérioration du VEMS après la cure antibiotique. Ceci pose la question des raisons pour lesquelles non seulement la cure n'est pas efficace, mais entraîne une aggravation de la fonction respiratoire, et pourrait faire l'objet d'une étude individuelle. Il est difficile d'avoir une cible thérapeutique précise dans les exacerbations pulmonaires aiguës. Il est en effet impossible de savoir si les germes isolés dans les expectorations sont réellement à l'origine de la dégradation broncho-pulmonaire observée ou s'ils ne sont que témoins. L'infection est vraisemblablement hétérogène selon les territoires et on peut méconnaître l'existence de germes présents dans des zones détruites et mal ventilées.

8 CONCLUSION

Cette large étude a permis de confirmer en pédiatrie des paramètres pharmacocinétiques des aminosides particuliers dans la mucoviscidose avec une clairance qui augmente avec l'âge ainsi qu'un volume de distribution élevé particulièrement chez les adolescents et les garçons. Ce qui nous a permis de définir une posologie initiale de l'amikacine de 35 mg/kg/j pour les moins de 12 ans et 30 mg/kg/j après 12 ans ; de 15 mg/kg/j pour la tobramycine et la gentamicine, avec une nécessité de doser les aminosides à chaque cure réalisée, pour une meilleure efficacité. La réponse à la synergie des bithérapies a été observée surtout pour la bactériologie avec une meilleure éradication ou une meilleure amélioration de la charge bactérienne lorsque le germe est plus sensible à l'aminoside choisi, particulièrement lors des exacerbations. La réponse fonctionnelle respiratoire est plus variable et elle est corrélée PK/PD uniquement lors des premières exacerbations.

9 Bibliographie

1. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child*. 1946 Jul;72:62–80.
2. Sermet-Gaudelus I, Lenoir G. Mucoviscidose: de la physiopathologie aux nouvelles thérapies. *Archives de Pédiatrie*. 2012 May;19:S1–2.
3. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1073–80.
4. Données 2016 du Registre Français de la mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2017 [cited 2018 Dec 8]. Available from: <http://www.vaincrelamuco.org/2017/12/21/parution-du-registre-francais-de-la-mucoviscidose-2216>
5. Burgel P-R. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France: perspectives à 10 ans. *Archives de Pédiatrie*. 2016 Dec;23(12):12S4–8.
6. Bui S, Macey J, Fayon M, Bihouée T, Burgel P-R, Colomb V, et al. Nouvelles thérapeutiques ciblant le canal chlorure dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2016 Dec;23(12):12S47–53.
7. Becq F. [CFTR and transepithelial ionic transport abnormalities in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2003 Sep;10 Suppl 2:325s–32s.
8. Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, Clouzeau H, Debeleix S, Fayon M. [Pulmonary inflammation in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2012 May;19 Suppl 1:S8-12.
9. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*. 1998 Dec 23;95(7):1005–15.
10. Corvol H, Taytard J, Tabary O, Le Rouzic P, Guillot L, Clement A. [Challenges of personalized medicine for cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2015 Jul;22(7):778–86.
11. Mucoviscidose [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Jul 21]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
12. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. 2005;8:9.
13. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1992–2001.
14. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Høiby N, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and

survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 1999 Aug;104(4):431–7.

15. Texereau J, Marullo S, Hubert D, Coste J, Dusser DJ, Dall’Ava-Santucci J, et al. Nitric oxide synthase 1 as a potential modifier gene of decline in lung function in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):156–8.

16. Yarden J, Radojkovic D, De Boeck K, Macek M, Zemkova D, Vavrova V, et al. Association of tumour necrosis factor alpha variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax*. 2005 Apr;60(4):320–5.

17. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 Oct 6;353(14):1443–53.

18. Corvol H, Fitting C, Chadelat K, Jacquot J, Tabary O, Boule M, et al. Distinct cytokine production by lung and blood neutrophils from children with cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003 Jun;284(6):L997-1003.

19. Le Bourgeois M. [Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. 2003 Sep;10 Suppl 2:352s–7s.

20. May TB, Shinabarger D, Maharaj R, Kato J, Chu L, DeVault JD, et al. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev*. 1991 Apr;4(2):191–206.

21. Smyth AR, Bhatt J, Nevitt SJ. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 27;3:CD002009.

22. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Sep 8;331(10):637–42.

23. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l’enfance à l’âge adulte. *Archives de Pédiatrie*. 2012 May;19:S17–9.

24. Paugam A, Baixench M-T, Demazes-Dufeu N, Burgel P-R, Sauter E, Kanaan R, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol*. 2010 Nov;48 Suppl 1:S32-36.

25. Sardet A. [Antibacterial therapy outside of *Pseudomonas aeruginosa*]. *Arch Pediatr*. 2003 Sep;10 Suppl 2:347s–51s.

26. Döring G. *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis: implications for prognosis and treatment. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:235–6.

27. Kahl B, Herrmann M, Everding AS, Koch HG, Becker K, Harms E, et al. Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic

- fibrosis. *J Infect Dis.* 1998 Apr;177(4):1023–9.
28. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. [Pathogenic bacteria in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr.* 2003 Sep;10 Suppl 2:342s–6s.
 29. Ballmann M, Rabsch P, von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1998 Sep;53(9):732–7.
 30. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Jan;4(1):35–51.
 31. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Oct;32(4):277–87.
 32. Bonacorsi S, Fitoussi F, Lhopital S, Bingen E. Comparative in vitro activities of meropenem, imipenem, temocillin, piperacillin, and ceftazidime in combination with tobramycin, rifampin, or ciprofloxacin against *Burkholderia cepacia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Feb;43(2):213–7.
 33. 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 Jan 7;340(1):23–30.
 34. Mooney L, Kerr KG, Denton M. Survival of *Stenotrophomonas maltophilia* following exposure to concentrations of tobramycin used in aerosolized therapy for cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Jan;17(1):63–6.
 35. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax.* 2002 Mar;57(3):212–6.
 36. Hall GL, Logie KM, Parsons F, Schulzke SM, Nolan G, Murray C, et al. Air trapping on chest CT is associated with worse ventilation distribution in infants with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23932.
 37. Thomassen MJ, Klinger JD, Badger SJ, van Heeckeren DW, Stern RC. Cultures of thoracotomy specimens confirm usefulness of sputum cultures in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1984 Mar;104(3):352–6.
 38. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Nov;28(5):321–8.
 39. Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator

- (CFTR) in the kidney. *An Acad Bras Cienc.* 2000 Sep;72(3):399–406.
40. Stephens SE, Rigden SPA. Cystic fibrosis and renal disease. *Paediatr Respir Rev.* 2002 Jun;3(2):135–8.
 41. Al-Aloul M, Miller H, Alapati S, Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Renal impairment in cystic fibrosis patients due to repeated intravenous aminoglycoside use. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Jan;39(1):15–20.
 42. Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, Rietschel E, Sidhu H, Laube N, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):440–5.
 43. Andrieux A, Harambat J, Bui S, Nacka F, Iron A, Llanas B, et al. Renal impairment in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010 Jul;9(4):263–8.
 44. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jul;42(1):1–11.
 45. Karila C, Ravilly S, Gauthier R, Tardif C, Neveu H, Maire J, et al. [Physical activity and exercise training for patients with cystic fibrosis]. *Rev Mal Respir.* 2010;27(4):301–13.
 46. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD001506.
 47. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):802–8.
 48. Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 18;4:CD001912.
 49. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001 Jan;31(1):13–6.
 50. Elphick HE, Scott A. Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 01;12:CD002007.
 51. Regelman WE, Elliott GR, Warwick WJ, Clawson CC. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Apr;141(4 Pt 1):914–21.
 52. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary

function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997 May;23(5):330–5.

53. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *European Respiratory Journal*. 2000 Oct;16(4):749.

54. Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991 Sep 21;338(8769):725–6.

55. Conway SP. Nebulized antibiotic therapy: the evidence. *Chron Respir Dis*. 2005;2(1):35–41.

56. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, ELITE Study Group. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr;65(4):286–91.

57. Tiddens H a. WM, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, H G M A, Bresnik M, et al. Open label study of inhaled aztreonam for *Pseudomonas* eradication in children with cystic fibrosis: The ALPINE study. *J Cyst Fibros*. 2015 Jan;14(1):111–9.

58. Sermet-Gaudelus I, Hulin A, Ferroni A, Silly C, Gaillard JL, Berche P, et al. L'antibiothérapie dans la mucoviscidose. I. Particularités pharmacologiques des antibiotiques. *Archives de Pédiatrie*. 2000 May 1;7(5):519–28.

59. Szaff M, Høiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand*. 1983 Sep;72(5):651–7.

60. Szaff M, Høiby N. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand*. 1982 Sep;71(5):821–6.

61. Campbell PW, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1999 Sep;116(3):775–88.

62. 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*. 2010 May 5;303(17):1707–15.

63. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais J-P. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2006 Oct;61(10):895–902.

64. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 May 24;326(7399):1111.

65. Schatz A, Bugie E, Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. 1944. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Aug;(437):3–6.
66. Waksman SA, Lechevalier HA. Neomycin, a New Antibiotic Active against Streptomycin-Resistant Bacteria, including Tuberculosis Organisms. *Science.* 1949 Mar 25;109(2830):305–7.
67. Umezawa H, Ueda M, Maeda K, Yagishita K, Kondo S, Okami Y, et al. Production and isolation of a new antibiotic: kanamycin. *J Antibiot.* 1957 Sep;10(5):181–8.
68. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, et al. GENTAMICIN, A NEW ANTIBIOTIC COMPLEX FROM MICROMONOSPORA. *J Med Chem.* 1963 Jul;6:463–4.
69. Wick WE, Welles JS. Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. IV. In vitro and in vivo laboratory evaluation. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1967;7:341–8.
70. Mitsuhashi S, Kawabe H, Iyobe S, Tanaka T, Inoue M. [Antibacterial activity of a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic amikacin (BB-K8) (author's transl)]. *Jpn J Antibiot.* 1974 Apr;27(2):189–92.
71. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. *Afssaps;* 2011.
72. Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa KI. BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot.* 1972 Dec;25(12):695–708.
73. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987 Jan;155(1):93–9.
74. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Mar;43(3):623–9.
75. Isaksson B, Maller R, Nilsson LE, Nilsson M. Postantibiotic effect of aminoglycosides on staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Aug;32(2):215–22.
76. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, Hoban DJ. Postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33(5):937–47.
77. Chandrakanth RK, Raju S, Patil SA. Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Curr Microbiol.* 2008

Jun;56(6):558–62.

78. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):668.
79. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug;4(8):519–27.
80. Govaerts PJ, Claes J, van de Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett*. 1990 Aug;52(3):227–51.
81. Kahlmeter G, Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother*. 1984 Jan;13 Suppl A:9–22.
82. Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, Bruell CM, Shcherbakov D, Böttger EC. Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 30;105(52):20888–93.
83. Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy*. 1999 Nov;19(11):1252–60.
84. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):144–50.
85. Blaser J, König C. Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Dec;14(12):1029–38.
86. Tod M, Minozzi C, Beaucaire G, Ponsonnet D, Cougnard J, Petitjean O. Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Jul;44(1):99–108.
87. Laczika K, Staudinger T, Hollenstein U, Presterl E, Locker GJ, Knapp S, et al. Renal tolerability of four different once-daily dose regimen of netilmicin in critical care patients. *Wien Klin Wochenschr*. 1997 Nov 14;109(21):840–4.
88. Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C, pour le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. [Not Available]. *Thérapie*. 2011 Feb;66(1):45–50.
89. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? *Clin*

Pharmacokinet. 2001;40(11):803–14.

90. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap CB, Marchetti O, Fayet A, et al. [Therapeutic drug monitoring: clinical practice]. *Rev Med Suisse*. 2008 Jul 16;4(165):1649–50, 1652–60.
91. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Intern Med J*. 2011 Jun;41(6):441–9.
92. 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 Feb 12;365(9459):573–8.
93. Ring E, Eber E, Erwa W, Zach MS. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in patients with cystic fibrosis on long-term gentamicin inhalation. *Arch Dis Child*. 1998 Jun;78(6):540–3.
94. Downes KJ, Patil NR, Rao MB, Koralkar R, Harris WT, Clancy JP, et al. Risk factors for acute kidney injury during aminoglycoside therapy in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Nephrol*. 2015 Oct;30(10):1879–88.
95. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):522-527.e2.
96. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 1;182(5):627–32.
97. JB Woillard CM. Population Pharmacokinetic Modelling Approach to compare different tobramycin dose rates in cystic fibrosis patients.
98. Vic P, Ategbo S, Turck D, Husson MO, Tassin E, Loeuille GA, et al. Tolerance, pharmacokinetics and efficacy of once daily amikacin for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*. 1996 Nov;155(11):948–53.
99. Canis F, Husson MO, Turck D, Vic P, Launay V, Ategbo S, et al. Pharmacokinetics and bronchial diffusion of single daily dose amikacin in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Mar;39(3):431–3.
100. Beringer PM, Vinks AA, Jelliffe RW. Pharmacokinetics of once-daily amikacin dosing in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Jan;41(1):142–4.
101. MacDonald NE, Anas NG, Peterson RG, Schwartz RH, Brooks JG, Powell KR. Renal clearance of gentamicin in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1983 Dec;103(6):985–90.

102. Bragonier R, Brown NM. The pharmacokinetics and toxicity of once-daily tobramycin therapy in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Jul;42(1):103–6.
103. Vic P, Ategbo S, Turck D, Husson MO, Launay V, Loeuille GA, et al. Efficacy, tolerance, and pharmacokinetics of once daily tobramycin for pseudomonas exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1998 Jun;78(6):536–9.
104. Finkelstein E, Hall K. Aminoglycoside clearance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1979 Jan;94(1):163–4.
105. de Groot R, Smith AL. Antibiotic pharmacokinetics in cystic fibrosis. Differences and clinical significance. *Clin Pharmacokinet.* 1987 Oct;13(4):228–53.
106. Bergogne-Berezin E. Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree (review). *Infection.* 1987 Aug;15(4):288–94.
107. 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.
108. Massie J, Cranswick N. Pharmacokinetic profile of once daily intravenous tobramycin in children with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2006 Oct;42(10):601–5.
109. Master V, Roberts GW, Coulthard KP, Baghurst PA, Martin A, Roberts ME, et al. Efficacy of once-daily tobramycin monotherapy for acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol.* 2001 May;31(5):367–76.
110. 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 Oct;1(5):238–43.
111. Gandhi M, Aweeka F, Greenblatt RM, Blaschke TF. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:499–523.
112. Mendelman PM, Smith AL, Levy J, Weber A, Ramsey B, Davis RL. Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Oct;132(4):761–5.

ANNEXES

		Dose initiale	Adaptation de la dose	Cmax	Cmin	Clairance	Vd	AUC	T _{1/2}
Tobramycine	n = 174	14,8 (2,1)	13,5 (2,5)	55,7 (6,9)	0,2 (0,1)	63,4 (23,6)	0,8 (0,1)	133,6 (38,5)	1,2 (0,2)
	garçons n = 74	14,7 (1,8)	13,4 (2,6)	54,7 (4,3)	0,2 (0,1)	69,1 (24,1)	0,8 (0,1)	134,3 (37,9)	1,2 (0,2)
	filles n = 100	14,9 (2,3)	13,6 (2,5)	56,3 (8,3)	0,2 (0,1)	59,1 (22,3)	0,8 (0,2)	133,0 (39,2)	1,2 (0,2)
Amikacine	n = 260	33,8 (3,4)	32,5 (5,8)	104,6 (8,2)	0,5 (0,3)	72,1 (23,1)	1,1 (0,2)	262,5 (55,8)	1,3 (0,2)
	garçons n = 117	34,1 (2,5)	32,4 (5,7)	104 (6,7)	0,6 (0,3)	76,4 (24,5)	1,1 (0,2)	271,7 (58,9)	1,4 (0,2)
	filles n = 143	33,7 (4,0)	32,6 (5,9)	105,2 (9,3)	0,5 (0,2)	68,6 (21,4)	1,0 (0,2)	254,9 (52,2)	1,3 (0,2)
Gentamicine	n = 59	9,8 (1,6)	14,9 (2,2)	50,1 (4,9)	0,2 (0,1)	70,7 (31,9)	1,0 (0,1)	81,6 (20,7)	1,4 (0,2)
	garçons n = 29	9,6 (1,8)	14,3 (2,3)	48,8 (6,1)	0,2 (0,1)	76,5 (38,8)	1,0 (0,2)	80,9 (23,7)	1,4 (0,2)
	filles n = 30	10,1 (1,7)	15,5 (1,9)	51,3 (3,3)	0,2 (0,1)	65,2 (22,9)	1,0 (0,1)	82,1 (17,6)	1,3 (0,2)

ANNEXE 1 : pharmacocinétique des aminosides, dose initiale et adaptée en mg/kg/j, Cmax et Cmin en mg/L, Cl en ml/min, Vd en L/kg, T1/2 en heures, AUC en mg.h/L

	Fonction respiratoire				Bactériologie				CMI			PK/PD	
	VEMS pré	VEMS post	Δ VEMS	p	CFU pré	CFU post	Δ CFU	p	S	R / I	AUC/CMI	C _{max} /CMI	
Cures BGN n=283													
Amikacine n=138	79[18;124]	80[23;127]	2[-33;66]	ns	4[0;9]	2[0;8]	-2[-9;4]	<0,0001	165(58)	118(42)	50,6[7,7;140,0]	23,9[3,1;47,0]	
Tobramycine n=120	80[21;124]	81[23;126]	2[-33;42]		4[0;8]	1[0;7]	-2[-8;4]		80(58)	58(42)	54,7[18,8;105,4]	25,2[9,0;37,9]	
Gentamicine n=25	73[18;122]	75[26;127]	1[-28;66]		4[1;9]	2[0;8]	-2[-9;4]		74(62)	46(38)	51,8[13,9;140,0]	26,3[7,3;47,0]	
	82[31;119]	80[41;121]	1[-19;28]		4[2;7]	3[0;6]	-1[-7;3]		11(44)	14(56)	18,6[7,7;72,0]	6,7[3,1;23,9]	
1ere cure BGN n=117													
Amikacine n=55	80[31;124]	80,5 [32;127]	2[-23;33]	ns	4 [11;9]	0[0;8]	-2[-9;4]	<0,0001	75 (64,1)	42(35,9)	49,3 [11,6;98,5]	23,9 [3,7;39,1]	
Tobramycine n=46	80[35;124]	81[41;126]	4[-17;33]		4[2;8]	0[0;7]	-3[-8;4]		38 (69,1)	17(30,9)	58,7[19,7;98,5]	25,9[9;36,7]	
Gentamicine n=16	79[50;120]	78[32;127]	0[-23;32]		4[1;9]	0[0;8]	-2[-9;4]		28 (60,9)	18(39,1)	48,1[17,0;95,0]	26,1[8,5;39,1]	
	77[31;119]	81[41;121]	3[-19;28]		4[2;7]	2[0;6]	-2[-7;1]		9 (56,2)	7(43,7)	23,8[11,6;72]	9,3[3,7;23,9]	
Cures PA n=193													
Amikacine n=101	78[21;124]	80[23;127]	1[-33;42]	ns	4[0;9]	2[0;8]	-2[-9;4]	<0,0001	153 (79,3)	40(20,7)	59,1[10,6;140,0]	27,2[3,7;47,0]	
Tobramycine n=78	80[21;124]	81[23;126]	1,5[-33;42]		4[0;8]	0[0;7]	-2[-8;4]		74 (73,3)	27(26,7)	62,6[23,3;105,4]	26,9[12,3;37,9]	
Gentamicine n=14	73[30;122]	75[38;127]	2,5[-28;32]		4[2;9]	2[0;8]	-2[-9;4]		70 (89,7)	8(10,3)	58,5[14,3;140,0]	30,2[7,3;47,0]	
	80[31;119]	80[41;121]	0[-19;12]		4[2;7]	3,5[0;6]	-0,5[-7;3]		9 (64,3)	5(35,7)	27,5[10,6;72,0]	12,0[3,7;23,9]	
Exacerbations n=46													
Amikacine n=23	81[30;122]	83[23;109]	-1[-33;33]	ns	3[2;8]	0[0;7]	-2[-7;4]	<0,001	28(60,9)	18(39,1)	58,7[13,9;95,0]	25,0[6,7;47,0]	
Tobramycine n=21	81[40;103]	85[23;109]	-1[-33;33]		3[2;7]	0[0;7]	-2[-6;4]		14(60,9)	9(39,1)	62,8[19,7;91,1]	26,9[9,3;36,0]	
Gentamicine n=2	82[30;122]	78[41;103]	-2[-28;25]		4[2;8]	0[0;5]	-2[-7;3]		13(61,9)	8(38,1)	58,1[13,9;95,0]	24,8[7,3;47,0]	
	69[48;90]	86[76;96]	17[6;28]		4[2;6]	2[0;4]	-2[-6;2]		1(50)	1(50)	30,4[18,6;42,2]	11,7[6,7;16,8]	
Première exacerbation n=37													
Amikacine n=17	81[30;122]	84[23;109]	-1[-33;28]	ns	3[2;8]	0[0;5]	-3[-7;3]	<0,001	22(59,5)	15(40,5)	58,1[13,9;95,0]	24,8[6,7;47,0]	
Tobramycine n=18	82[48;103]	85[23;109]	-2[-33;19]		3[2;7]	0[0;5]	-3[-6;1]		10(58,8)	7(41,2)	62,6[19,7;79,2]	26,9[9,3;33,0]	
Gentamicine n=2	79[30;122]	80[41;103]	-1[-28;25]		4[2;8]	0[0;5]	-2[-7;3]		11(61,1)	7(38,9)	58,7[13,9;95,0]	26,1[7,3;47,0]	
	69[48;90]	86[76;96]	17[6;28]		4[2;6]	2[0;4]	-2[-6;2]		1(50)	1(50)	30,4[18,6;42,2]	11,7[6,7;16,8]	
Exacerbations récentes n=83													
Amikacine n=40	81[30;124]	82[30;127]	3[-28;32]	ns	4[2;9]	0[0;7]	-2[-9;3]	<0,0001	53(64)	30(36)	47,5[7,7;105,4]	23,8[3,1;43,3]	
Tobramycine n=35	80[35;124]	81[30;126]	2[-21;24]		4[2;7]	0[0;7]	-3[-6;3]		26(65)	14(35)	60,4[19,7;105,4]	27,1[9,9;35,8]	
Gentamicine n=8	81[30;122]	82[41;127]	1[-28;32]		4[2;9]	0[0;6]	-2[-9;3]		22(62,9)	13(37,1)	47,5[13,9;95,0]	22,9[7,3;43,3]	
	94[31;119]	102[41;121]	10[0;28]		4[2;7]	1[0;5]	-3[-7;3]		5(62,5)	3(37,5)	24,0[7,4;3,8]	10,2[3,1;18,3]	

ANNEXE 2 : Pharmacodynamique des aminosides. VEMS en %théorique, CMI : S sensible, I intermédiaire, R résistant, AUC en mg.h/L, C_{max} en mg/L. Résultats exprimés en médiane [min ;max], et n (%).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Introduction. Le pronostic fonctionnel respiratoire et vital de la mucoviscidose est essentiellement lié aux colonisations pulmonaires par des bactéries telles que le *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Les posologies des aminosides actuellement recommandées en pédiatrie ont été déduites d'études réalisées chez des adultes ou sur de très petites cohortes. L'objectif était de décrire les paramètres pharmacocinétique chez l'enfant atteint de mucoviscidose, et d'évaluer la corrélation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) sur la fonction respiratoire et la colonisation microbiologique des cures antibiotiques. **Matériel et méthodes.** Dans cette étude rétrospective observationnelle monocentrique, nous avons relevé toutes les cures antibiotiques intraveineuse incluant un aminoside, réalisées entre 2013 et 2018. Des dosages plasmatiques au pic et résiduels étaient réalisés le premier jour de la cure, les données pharmacocinétiques étaient obtenues grâce au logiciel PK-Just, et la posologie était adaptée individuellement par méthode Bayésienne. La fonction respiratoire était évaluée par le VEMS, et la charge bactérienne par examen cytotabériologique des crachats avant et après cure. **Résultats.** 493 cures étaient analysées chez 90 patients ayant entre 1 et 19 ans. Nous avons observé une augmentation de la clairance, de l'aire sous la courbe et une diminution du temps de demi-vie par rapport à une population saine, avec des différences significatives selon l'âge et le sexe, justifiant des posologies allant de 30 à 35 mg/kg/j selon l'âge pour l'amikacine, de 15 mg/kg/j pour la tobramycine et la gentamicine. Il y avait une bonne corrélation PK/PD avec la colonisation microbiologique ($p < 0,001$), surtout lorsque le germe était sensible. **Conclusion.** La pharmacocinétique particulière dans la mucoviscidose nécessite d'utiliser de fortes doses d'aminosides, rendant indispensable la surveillance des dosages plasmatiques. L'émergence de résistance pourrait conduire à une augmentation des posologies pour maintenir une efficacité clinique.

Introduction. The vital and functional respiratory prognosis of cystic fibrosis is essentially related to pulmonary colonization by bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Aminoglycoside dosages currently recommended in pediatrics have been inferred from studies in adults or very small cohorts. The objective was to describe the pharmacokinetic parameters in children with cystic fibrosis, and to evaluate the pharmacokinetic / pharmacodynamic correlation (PK / PD) on respiratory function and microbiological colonization of antibiotic cures. **Material and methods.** In this retrospective single-center observational study, we noted all intravenous antibiotic courses including an aminoglycoside, carried out between 2013 and 2018. Peak and residual plasma assays were performed on the first day of the treatment, pharmacokinetic data were obtained using PK-Just software, and the dosage was individually adapted by Bayesian method. Respiratory function was assessed by FEV1, and bacterial load by cytotabériological examination of sputum before and after treatment. **Results.** 493 courses were analyzed in 90 patients between 1 and 19 years old. We observed an increase in clearance, area under the curve and a decrease in half-life compared to a healthy population, with significant differences by age and sex, justifying dosages ranging from 30 at 35 mg / kg / day for amikacin, 15 mg / kg / day for tobramycin and gentamicin. There was a good PK / PD correlation with microbiological colonization ($p < 0.001$), especially when the germ was sensitive. **Conclusion.** The particular pharmacokinetics in cystic fibrosis requires the use of high doses of aminoglycosides, making monitoring of plasma dosages essential. The emergence of resistance could lead to increased dosages to maintain clinical efficacy.

Titre : Pharmacocinétique et pharmacodynamique des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux

Mots clés : Cystic fibrosis, aminoglycosides, pharmacokinetic, pediatric