

PROTOCOLE D'ACCORD CANADIEN SUR L'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL DANS LA FIBROSE KYSTIQUE

FIBROSE KYSTIQUE CANADA
JUIN 2020

Membres du comité du protocole d'accord :

Ana C. Blanchard

University of Toronto, ON

Jim Best

Représentant non scientifique

Lori Chen

University of Toronto, ON

Daniel Cortes

University of Toronto, ON

Patrick Daigneault

Université Laval, QC

Annick Lavoie

Université de Montréal, QC

Blythe Owen

University of Toronto, ON

Valerie Waters

University of Toronto, ON

Revu par le comité consultatif des soins de santé de Fibrose kystique Canada :

Ron Anderson

Représentant du conseil d'administration

Mark Chilvers

BC Children's Hospital, Vancouver, BC

Daniel Cortes

St. Michael's Hospital, Toronto, ON

Patrick Daigneault

Université Laval, QC

Karen Doyle

Janeway Children's Health and Rehabilitation
Centre and Health Sciences Centre, St. John's, NL

Ena Gaudet

L'Hôpital d'Ottawa, ON

Annick Lavoie

Université de Montréal, QC

Sandy Stevens

Représentante non scientifique

Patti Tweed

Représentante non scientifique

Valerie Waters

University of Toronto, ON

TABLE DES MATIÈRES

Section I. Introduction	2	Section V. Effets indésirables des antibiotiques en aérosol	19
Section II. Raisons d'être et efficacité clinique des antibiotiques en aérosol dans le traitement des infections des voies respiratoires en présence de FK	3	1. Aminosides	
1. Infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		a) Absorption générale	
a) Éradication précoce		b) Néphrotoxicité et ototoxicité	
b) Suppression durable		2. Colimycine	
c) Traitement des exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire		3. β -lactamines	
2. Infection à <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline		4. Risque de bronchoconstriction associé aux antibiotiques en aérosol	
3. Infection au complexe <i>Burkholderia cepacia</i>		5. Risques potentiels des antibiotiques en aérosol pour les autres patients, les proches et les travailleurs de la santé	
Section III. Résistance bactérienne aux antibiotiques en aérosol	11	Section VI. Prévention des infections – Entretien du matériel d'inhalothérapie	24
1. Mécanismes de résistance		Section VII. Traitement des agents pathogènes émergents	26
2. Détermination de la CMI des antibiotiques		Section VIII. Orientations futures	28
3. Non-pertinence des points de rupture parentéraux pour les antibiotiques en aérosol		RECOMMANDATIONS	29
4. Absence d'incidence de l'augmentation de la CMI des agents en aérosol sur l'efficacité clinique		Annexe I Méthode de classement fondée sur des données probantes	30
a) Solution de tobramycine pour inhalation (STI)		Annexe II Compresseurs	31
b) Colimycine		1. Rendement des compresseurs	
c) Aztréonam		2. Fournisseurs de matériel médical	
Section IV. Dispositifs d'administration des médicaments en aérosol	15	3. Aide financière	
1. Dispositifs		Annexe III Sommaire des produits cités dans le protocole	32
2. Modes d'action des antibiotiques en aérosol		RÉFÉRENCES	33
3. Nébuliseurs et Podhaler			
4. Limites de la pulvérisation en aérosol			

DÉFINITIONS

PA – *Pseudomonas aeruginosa*

SARM – *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

CBC – complexe *Burkholderia cepacia*

TII – tobramycine intraveineuse administrée par inhalation

STI – solution de tobramycine pour inhalation (TOBI^{MD})

PTI – poudre de tobramycine pour inhalation (TOBI^{MD})

SAI – solution d'aztréonam pour inhalation

SLI – solution de lévofloxacine pour inhalation

ALSI – amikacine liposomale en suspension pour inhalation

FTI – fosfomycine-tobramycine pour inhalation (solution)

F.p.j. – fois par jour

SECTION I. INTRODUCTION

En 1999, la Fondation canadienne de la fibrose kystique (FCFK) a ébauché un premier protocole d'accord canadien sur les antibiotiques en aérosol. À l'époque, on utilisait principalement des préparations intraveineuses de tobramycine et de colimycine pour la pulvérisation en aérosol, et la tobramycine à forte dose sans agent de conservation (TOBI^{MD}) venait tout juste d'arriver sur le marché canadien. Depuis, TOBI^{MD} est devenu l'un des produits en aérosol les plus utilisés, en particulier pour éradiquer les infections à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) d'apparition précoce ou les nouvelles infections par cet agent. En outre, d'autres produits comme l'aztréonam, l'amikacine, la colimycine, la lévofloxacine et la vancomycine sont utilisés pour traiter les personnes atteintes de fibrose kystique (FK) qui présentent des infections causées par PA, le complexe *Burkholderia cepacia* (CBC) ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).

À la lumière des percées réalisées récemment, un sous-comité de Fibrose kystique Canada, composé de membres du conseil consultatif des soins de santé et de son sous-comité, a déployé des efforts pour mettre à jour le protocole sur l'utilisation des antibiotiques en aérosol dans la FK dont la dernière version remontait à 2006. À partir de la version antérieure du protocole, ce groupe de travail avait pour mandat de : 1) revoir les données existantes sur les antibiotiques en aérosol dans le traitement de la FK; et 2) mettre à jour le document pour les cliniques de FK canadiennes.

Le présent document comprend un résumé des données probantes dont on dispose actuellement et des recommandations qui ont été formulées à partir d'un système de classement standard (Annexe I). Les annexes II et III portent respectivement sur les compresseurs et les antibiotiques en aérosol, et à la fin du document se trouve la bibliographie dans laquelle sont cités les documents consultés pour élaborer le présent protocole. Cette liste ne se veut pas exhaustive, mais appuie les commentaires formulés dans le protocole.

SECTION II. RAISONS D'ÊTRE ET EFFICACITÉ CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES EN PRÉSENCE DE FK

1. INFECTION À *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

L'infection chronique des voies respiratoires causée par PA demeure la principale cause de mortalité précoce chez les personnes fibro-kystiques. PA produit des toxines et des facteurs de virulence responsables d'altérations des voies respiratoires⁽¹⁾. En particulier, l'inflammation des voies respiratoires causée par les neutrophiles et entraînée par la production d'interleukine-8 contribue à l'apparition d'une bronchectasie⁽²⁾. En outre, les phénotypes chroniques de PA, comme le passage des souches non mucoïdes à des souches mucoïdes, aboutissent à des issues cliniques défavorables⁽³⁾.

Afin d'administrer efficacement de fortes concentrations d'antimicrobiens dans les voies respiratoires tout en réduisant l'exposition médicamenteuse générale, on a très couramment recours aux antibiotiques en aérosol pour traiter la FK⁽⁴⁾. Même si la tobramycine et la colimycine sont les agents les plus utilisés, d'autres antibiotiques comme l'aztréonam et la lévofloxacine figurent de plus en plus parmi les agents anti-pseudomonaux administrés. La tobramycine a été homologuée en 1997 sous forme de solution pour inhalation. Plus récemment, soit en 2013, une forme de poudre sèche à utiliser avec un inhalateur a aussi été mise sur le marché.

Les trois principaux objectifs de l'antibiothérapie en aérosol sont : a) éradication précoce de PA en cas de primo-infection ou de réinfection; b) suppression de PA chez les patients présentant une infection chronique à PA; et c) traitement des exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire.

a) Éradication précoce

Plusieurs études ont porté sur l'éradication de PA avant l'établissement permanente de l'infection dans les voies respiratoires touchées par la FK. La plupart des approches dont il est question dans les publications comportent l'utilisation partielle ou totale d'antibiotiques en aérosol. Les premières études publiées étaient souvent de petite envergure et menées sans insu. Par exemple, Littlewood et ses collaborateurs ont administré de la colimycine à raison de 0,5 million d'unités 2 f.p.j. à sept enfants atteints de FK après une première isolation de PA. Durant les trois à treize mois suivants, ils ont constaté une réduction de la fréquence des cultures positives à PA⁽⁵⁾. Dans le cadre d'une petite étude menée sans insu, Valerius et ses collègues ont rapporté avoir utilisé un schéma posologique de trois semaines comprenant l'administration de colimycine en aérosol à raison de 1 million d'unités 2 f.p.j. et de ciprofloxacine chaque fois que PA était isolé dans les expectorations. Au cours des 27 mois de l'étude, comparativement à 14 % des patients traités ($p < 0,05$), 58 % des patients non traités ont présenté une infection chronique à PA (établie à partir de cultures des expectorations ou des précipitines anti-PA)⁽⁶⁾. Dans le cadre d'une autre étude, le même groupe a utilisé de la colimycine en aérosol, à raison de 1 à 2 millions d'unités 2 f.p.j., en association avec de la ciprofloxacine par voie orale, d'abord pendant trois semaines suivant une première isolation de PA dans les expectorations. Le traitement a été administré pendant trois mois après la troisième isolation de PA au cours d'une période de six mois. Dans les 30 mois suivants, 15 % des sujets ont contracté une infection chronique à PA (comme l'avait définie Valerius et ses collègues dans leur étude) comparativement à 44 % chez les témoins d'origine ($p < 0,005$). On a aussi signalé que le traitement avait significativement réduit les précipitines anti-PA, la proportion des cultures d'expectorations positives quant à PA et le déclin du volume expiratoire maximal par

seconde (VEMS)⁽¹³⁾. Dans le cadre d'un essai comparatif à double insu avec répartition aléatoire des sujets, Wiesemann et ses collaborateurs ont administré pendant 12 mois de la tobramycine intraveineuse pour inhalation (TII) à 80 mg 2 f.p.j., ou un placebo, par nébuliseur à jet à un très petit groupe d'enfants fibro-kystiques. Ces enfants présentaient une infection à PA récente, comme l'indiquait l'absence d'anticorps anti-PA et de cultures positives à PA durant les 12 mois précédents. Les cultures sont redevenues négatives dans le groupe traité; la fonction pulmonaire était similaire dans les deux groupes. Toutefois, les titres d'anticorps anti-PA étaient plus bas dans le groupe traité que dans le groupe non traité⁽⁷⁾.

Gibson et ses collègues ont mené le premier essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu avec contrôle placebo afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'administration de STI à raison de 300 mg 2 f.p.j. pendant 28 jours serait sécuritaire et réduirait la densité de PA dans les voies respiratoires inférieures chez de jeunes enfants FK (âgés de 6 mois à 6 ans). On a mis fin prématurément à l'essai en raison d'un effet important du traitement. Chez tous les patients répartis au hasard, on a constaté que les cultures obtenues par lavage bronchoalvéolaire étaient positives pour PA au départ. De plus, au jour 28 de l'essai, PA n'avait été décelé chez aucun des huit patients du groupe ayant reçu le traitement actif, alors qu'il l'avait été chez un des treize patients du groupe placebo. Toutefois, l'étude a été de très courte durée et n'a pas évalué d'autres mesures des résultats⁽⁸⁾.

Lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire menée sans insu, Ratjen et ses collaborateurs ont décrit l'efficacité et l'innocuité à court et à long terme de la STI à 300 mg/5 ml administrée 2 f.p.j. pendant 28 et 56 jours pour traiter l'infection à PA d'apparition précoce chez des patients âgés \geq 6 mois atteints de FK⁽⁹⁾. L'infection précoce était définie comme un nouveau dépistage de PA dans une culture prélevée dans les voies respiratoires après des cultures négatives pendant au moins un an (si on disposait d'au moins quatre cultures négatives documentées) ou jusqu'à 2 ans si on disposait de quatre cultures négatives documentées pendant cette période (et en l'absence de traitement anti-pseudomonal). Tous les patients ont reçu la STI 2 f.p.j. pendant 28 jours à l'aide du nébuliseur à jet PARI LC PLUS. La répartition aléatoire a eu lieu au jour 28. Les patients ont été exclus de la répartition si leurs titres d'anticorps dirigés contre PA mesurés au jour 1 étaient élevés (\geq 1 000 unités). Les patients admissibles au jour 28 ont été répartis dans une proportion de 1:1 dans le groupe d'interruption du médicament à l'étude (groupe 28 jours) ou le groupe de poursuite du traitement pendant 28 jours additionnels (groupe 56 jours). Le temps médian avant la survenue d'une récurrence de l'infection par PA était comparable entre les deux groupes. Au total, 93 % des patients n'étaient plus infectés par PA 1 mois après la fin du traitement, et 66 % ne l'étaient toujours pas à la visite de fin d'étude dans le groupe 28 jours, alors que ces chiffres s'élevaient à 92 % et à 69 % pour le groupe 56 jours. Les auteurs ont conclu que la durée de 28 jours du traitement par la STI était sécuritaire et efficace en tant qu'antibiothérapie visant à éradiquer les infections à PA d'apparition précoce ou les réinfections par cet agent. Notons qu'un essai à double insu et contrôle placebo a été mené récemment chez des enfants FK âgés de $<$ 7 ans et qu'il a aussi montré l'efficacité d'un cycle de traitement de 28 jours par la STI pour éradiquer PA chez de jeunes enfants, une population souvent sous-représentée dans les essais antérieurs. Au jour 29, 84,6 % des patients du groupe STI n'étaient plus infectés par PA, comparativement à 24 % de ceux du groupe placebo ($p \leq 0,01$)⁽¹⁰⁾.

Treggiari et ses collègues ont eux aussi révélé des données de preuve concernant l'éradication précoce chez des enfants en menant un essai multicentrique sans insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de quatre schémas de traitement anti-pseudomonas auprès de 304 enfants fibro-kystiques⁽¹¹⁾. L'infection à PA a été définie comme une culture prélevée dans les voies respiratoires positive pour PA et documentée dans les six mois précédant la répartition aléatoire – une nouvelle isolation de PA étant définie comme la toute première culture prélevée dans les voies respiratoires positive pour PA et documentée ou une culture positive après au moins deux ans de résultats négatifs pour PA dans les cultures.

Les quatre schémas de traitement antibiotique d'éradication précoce comparés étaient : a) STI en association avec la ciprofloxacine par voie orale tous les 3 mois; b) STI planifiée en association avec un placebo par voie orale tous les 3 mois; c) STI en association avec la ciprofloxacine par voie orale seulement en cas de résultat positif pour PA dans une culture trimestrielle prélevée dans les voies respiratoires et d) STI en association avec un placebo par voie orale seulement en cas de résultat positif pour PA dans une culture trimestrielle prélevée dans les voies respiratoires. Le critère d'évaluation principal était le délai avant la première exacerbation de la maladie pulmonaire nécessitant un antibiotique par voie i.v. ou une hospitalisation au cours de la période d'étude. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été constatée dans les taux d'exacerbations ou la prévalence des résultats positifs pour PA. Les auteurs ont souligné que l'ajout de ciprofloxacine à l'antibiothérapie d'éradication de l'infection précoce par PA ne conférait aucun bienfait.

En 2018, l'essai OPTIMIZE⁽¹²⁾ a évalué l'effet du traitement par STI avec ou sans l'ajout d'azithromycine chez des personnes FK présentant une réinfection à PA ou une toute première infection par cet agent pathogène. Les participants ont été répartis pour recevoir l'azithromycine par voie orale (10 mg/kg, jusqu'à une dose maximale de 500 mg) ou un placebo, 3 fois par semaine, pendant 18 mois. Tous les participants ont reçu la STI (300 mg, 2 f.p.j. par inhalation au moyen du nébuliseur PARI LC PLUS^{MC}) au cours du premier trimestre du traitement, c'est-à-dire un cycle de 28 jours de STI suivi d'un second cycle de 28 jours chez les patients dont les résultats étaient toujours positifs pour PA au jour 21. Le risque d'exacerbation de la maladie pulmonaire (critère d'évaluation principal) a été réduit de 44 % chez les participants qui recevaient l'azithromycine par voie orale en plus de la STI comparativement à ceux du groupe placebo ($p = 0,046$). Toutefois, aucune différence significative n'a été constatée quant à l'éradication microbiologique de PA.

Étant donné l'efficacité de la solution d'aztréonam pour inhalation (SAI) contre l'infection chronique à PA, on a mené une étude multicentrique sans insu pour évaluer l'efficacité de cet agent dans l'éradication précoce⁽¹³⁾. L'essai a porté sur 105 patients pédiatriques (notamment de jeunes enfants de trois mois et plus) chez qui la croissance de PA avait nouvellement été constatée dans une culture prélevée dans les voies respiratoires (dans les 30 jours suivant la période de sélection), définie comme un tout premier résultat positif à vie ou un résultat positif après des cultures négatives pendant au moins deux ans (en plus d'au moins 2 résultats de culture négatifs par année). Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients dont les cultures étaient négatives pour PA lors de toutes les visites pendant les 24 semaines de la période de suivi. Dans l'ensemble, 89,1 % des patients qui ont terminé le traitement de 28 jours par l'aztréonam ($n = 101$) n'étaient plus infectés par PA, et 75 % ne l'étaient toujours pas jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement. Les auteurs ont conclu que l'aztréonam par inhalation était un traitement sécuritaire et efficace chez les enfants présentant une infection à PA d'apparition précoce.

b) Suppression durable

On a employé la tobramycine nébulisée pour supprimer l'activité de PA et ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez des patients FK.

Dans une brève étude effectuée sans insu, MacLusky et ses collègues ont montré que l'administration de TII à raison de 80 mg 3 f.p.j. par nébuliseur à jet réduisait significativement le taux de déclin du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) pendant une période de 30 mois (déclin annuel de 0,7 % par rapport à 7,1 % prédit, ($p < 0,01$)⁽¹⁴⁾). De même, Steinkamp et ses collègues ont montré, dans une autre étude de petite envergure non contrôlée, que l'administration de TII à raison de 80 mg 2 f.p.j. par nébuliseur à jet pendant un an se traduisait par un arrêt du déclin de la capacité vitale forcée (CVF) et par une amélioration de l'état nutritionnel⁽¹⁵⁾. Ramsey et ses collègues, dans le cadre d'une vaste étude à répartition aléatoire et contrôle par placebo, ont administré de fortes doses de TII, soit 200 mg 3 f.p.j., par nébuliseur ultrasonique pendant un à

deux mois⁽¹⁶⁾. Ils avaient choisi cette dose en se fondant sur une étude antérieure qui avait indiqué qu'elle permettait d'obtenir des concentrations hautement efficaces de TII dans les expectorations des patients FK⁽⁴⁾. La TII a été associée à une amélioration générale du VEMS de 4,3 % ($p = 0,002$). On a noté également une baisse importante de la densité de PA dans les expectorations, une diminution de la numération leucocytaire périphérique, et un moindre recours à l'antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse⁽¹⁶⁾.

Dans les études initiales, on utilisait la TII; dans les études récentes, on a plutôt employé une préparation sans agent de conservation offerte sur le marché, soit la STI, qui a été élaborée spécialement pour l'aérosolthérapie chez les patients FK. Au cours d'une vaste étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, Ramsey et ses collègues ont administré par nébuliseur à jet la STI à raison de 300 mg 2 f.p.j., ou un placebo, pendant trois périodes d'un mois chacune, chaque période étant séparée par un mois sans traitement. À la vingtième semaine, on a observé une augmentation de 10 % du VEMS avec la STI, comparativement à un déclin de 2 % du VEMS dans le groupe placebo ($p < 0,001$). On a constaté également des réductions importantes de la densité de PA dans les expectorations, une diminution des hospitalisations, et un moindre recours aux antibiotiques anti-pseudomonaux intraveineux⁽¹⁷⁾. Moss a rapporté les résultats d'une étude de prolongation ouverte de 72 semaines, réalisée à double insu auprès de sujets répartis de façon aléatoire, et portant sur la même dose de STI administrée à des adolescents de 13 à 17 ans. Après 92 semaines d'observation, on a constaté une amélioration du VEMS de 14,3 % chez les sujets ayant reçu la STI, comparativement à 1,8 % chez ceux répartis au départ pour recevoir le placebo. Le traitement n'a pas eu d'incidence sur les hospitalisations, mais l'indice de masse corporelle s'est nettement amélioré dans le groupe placebo de l'étude avec permutation pour recevoir la STI (de la 24^e à la 48^e semaine)⁽¹⁸⁾. Dans une autre étude à répartition aléatoire menée sans insu, on a administré la STI un mois sur deux à des enfants âgés de 6 à 10 ans, qui avaient un VEMS d'au moins 70 % (prédit). Dans cette étude, on a constaté que les hospitalisations et l'utilisation de tout antibiotique oral avaient diminué de manière significative; les taux d'hospitalisation sont cependant demeurés assez élevés, s'élevant à 26 % dans le groupe placebo. On n'a pas remarqué de variation importante du VEMS⁽¹⁹⁾.

En 2013, une étude de phase III menée sans insu ayant porté sur plus de 553 patients atteints de FK âgés ≥ 6 ans a montré une efficacité comparable entre la PTI et la STI pour ce qui était de l'accroissement du VEMS et de la réduction moyenne de la densité de PA dans les expectorations. Le temps d'administration était significativement plus court pour la PTI (en moyenne 5,6 p/r à 19,7 min, $p < 0,0001$)⁽²⁰⁾. La satisfaction par rapport au traitement et à sa commodité, et la satisfaction en général ont été significativement plus élevées avec la PTI⁽²⁰⁾. Toutefois, le taux de toux soupçonnée être associée au médicament était plus élevé chez les patients traités par la PTI (PTI : 25,3 %; STI : 4,3 %), de même que le taux global d'abandon du traitement (PTI : 26,9 %; STI : 18,2 %)⁽²⁰⁾. Un autre essai (EVOLVE)⁽²¹⁾ a évalué l'efficacité et l'innocuité de la PTI dans une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo ayant porté sur des enfants et de jeunes adultes âgés de 6 à 21 ans. Au jour 28, les patients traités par la poudre de tobramycine pour inhalation avaient connu une amélioration significative du VEMS comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo (écart de 13,3, IC à 95 % : de 5,31 à 21,28; $p = 0,0016$); ces changements se sont maintenus au cours du cycle de traitement suivant. Le traitement par PTI a aussi réduit la densité de PA dans les expectorations, les hospitalisations associées à la maladie respiratoire et le recours à d'autres anti-pseudomonaux, comparativement au placebo. L'effet indésirable le plus courant était la toux, qui était plus fréquente chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la PTI (26,5 % p/r 13,0 %, respectivement). Dans l'ensemble, les auteurs ont conclu que la PTI était sécuritaire et efficace en tant que traitement visant à alléger le fardeau thérapeutique associé aux infections à PA chez les personnes FK.

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a porté sur 211 personnes fibrokystiques (âgées de 6 ans ou plus) afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la SAI (75 mg, 2 f.p.j. ou 3 f.p.j.)

pendant 28 jours pour maîtriser les infections à PA chez les patients qui avaient reçu au moins 3 cycles de traitement par STI contre une infection chronique à PA au cours de l'année précédente⁽²²⁾. Le critère d'évaluation principal était le temps avant le recours à une antibiothérapie anti-pseudomonale par inhalation ou voie intraveineuse. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient une variation dans les symptômes respiratoires, le VEMS et la densité de PA dans les expectorations. Le traitement par l'aztréonam a augmenté de 21 jours le temps médian avant le recours à une antibiothérapie anti-pseudomonale additionnelle pour traiter les symptômes de l'exacerbation de la maladie pulmonaire, comparativement au placebo ($p \leq 0,01$). L'aztréonam a aussi amélioré les scores moyens de la fonction respiratoire ($p = 0,02$), le VEMS (6,3 %, $p \leq 0,01$), et a diminué la densité de PA dans les expectorations (-0,66 log₁₀ CFU/g, $p \leq 0,01$) comparativement au placebo. Dans l'ensemble, la SAI a semblé sécuritaire et efficace chez les patients FK ayant recours fréquemment à un traitement par STI. De la même manière, dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené chez des patients FK infectés par PA de façon chronique qui n'avaient pas utilisé récemment d'antibiothérapie anti-pseudomonale ni d'azithromycine par voie orale, la SAI (75 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une plus grande amélioration du score moyen de la fonction respiratoire, du VEMS et a réduit davantage la densité de PA dans les expectorations que le placebo⁽²³⁾. Par ailleurs, un essai à double insu a été publié récemment par Flume et ses collègues⁽²⁴⁾. Ils ont comparé trois cycles de 28 jours de traitement par SAI (75 mg, 3 f.p.j.) ou par un placebo, en alternant avec la STI pendant 28 jours sans insu chez 90 sujets répartis de façon aléatoire. Le traitement par l'aztréonam en alternance avec la STI a réduit les taux d'exacerbations de la maladie pulmonaire de 25,7 % ($p = 0,25$); les taux d'hospitalisations pour symptômes respiratoires ont été réduits de 35,8 % comparativement au traitement qui comprenait le placebo ($p = 0,14$). Globalement, les auteurs ont conclu que le traitement par l'aztréonam en alternance avec la STI était sécuritaire, bien toléré et procurait possiblement des bienfaits cliniques additionnels comparativement à la STI employée seule contre l'infection chronique à PA. Il faut toutefois noter que cette étude n'avait pas la puissance requise en raison du nombre restreint de sujets ayant été inclus.

L'efficacité et l'innocuité de l'association fosfomycine-tobramycine pour inhalation (FTI) ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu et contrôlée par placebo⁽²⁵⁾. Des doses variables de l'association ont été administrées (80/20 mg ou 160/40 mg), 2 f.p.j., pendant 28 jours et comparées à un placebo dont le volume était similaire chez des patients adultes présentant une infection chronique à PA, après un cycle préliminaire de 28 jours d'aztréonam par inhalation administré sans insu. En tout, 119 patients ont été répartis au hasard. Les améliorations relatives du pourcentage du VEMS prédit obtenues après le traitement préliminaire par l'aztréonam par inhalation ont été davantage maintenues dans les groupes FTI que dans les groupes placebo (160/40 mg p/r placebo : écart de 6,2 % en faveur du groupe FTI, $p = 0,002$; 80/20 mg p/r placebo : écart de 7,5 % en faveur du groupe FTI, $p < 0,001$). En outre, l'effet du traitement sur la densité moyenne de PA dans les expectorations a été significatif sur le plan statistique.

La colimycine en inhalation est aussi utilisée comme traitement suppressif durable. Jensen et ses collaborateurs ont administré de la colimycine à raison de 1 million UI (ou un placebo), 2 f.p.j., pendant 3 mois à un petit groupe de patients FK qui venaient de terminer une antibiothérapie intraveineuse, dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire menée à double insu. Quand on le comparait avec l'absence de traitement, le traitement par la colimycine s'est traduit par une baisse moindre de la CVF (7 % de diminution par rapport à 18 % sans traitement, $p < 0,05$), par une augmentation significative des scores cliniques et par un nombre moindre d'abandons de l'étude. PA n'a pas été éradiqué des expectorations d'aucun patient⁽²⁶⁾. Un essai européen à répartition aléatoire mené sans insu a porté sur 115 patients présentant une infection chronique à PA (âgés de 6 ans ou plus) et a comparé la STI au colistiméthate sodique (80 mg) par inhalation, à raison de 2 f.p.j. pendant 4 semaines⁽²⁷⁾. Le principal critère d'évaluation était la variation relative dans la fonction respiratoire depuis le début de l'étude. Un critère d'évaluation secondaire était la densité de PA dans les expectorations.

La STI a entraîné une amélioration significativement supérieure du pourcentage du VEMS prédit (6,7 % p/r 0,37 %, $p \leq 0,01$) comparativement au groupe colimycine. De plus, l'analyse de la population en intention de traiter réalisée à la semaine 4 a montré une diminution moyenne de la densité de PA dans les expectorations supérieure dans le groupe STI que dans le groupe de patients traités par la colimycine ($p \leq 0,01$). Les auteurs ont conclu que les antibiotiques en aérosol avaient tous deux des profils d'innocuité acceptables, mais que la STI serait à privilégier au moment de choisir un antimicrobien par inhalation contre l'infection chronique à PA, par rapport à la colimycine. Un essai à répartition aléatoire de 24 semaines a été mené récemment sans insu auprès de 380 patients FK (âgés de ≥ 6 ans) présentant une infection chronique à PA, afin d'évaluer l'efficacité de la poudre sèche de colimycine pour inhalation (une gélule de colistiméthate sodique à 1 662 500 UI, 2 f.p.j.) comparativement à celle de la STI. Dans cette étude, la colimycine s'est révélée non inférieure à la STI et a été bien tolérée⁽²⁸⁾.

La lévofloxacine par inhalation est une autre option de traitement contre les infections chroniques à PA chez les personnes FK. Une étude multinationale, à répartition aléatoire et à double insu n'a montré aucune différence dans le délai avant la prochaine exacerbation entre les personnes FK (âgées de 12 ans ou plus) présentant une infection chronique à PA traitées par la solution de lévofloxacine pour inhalation (SLI; 240 mg, 2 f.p.j.) et celles ayant reçu le placebo⁽²⁹⁾. Toutefois, une amélioration significativement supérieure du VEMS a été notée dans le groupe SLI. Fait intéressant, une autre étude clinique multinationale de non-infériorité et à répartition aléatoire a comparé la SLI (240 mg, 2 f.p.j.) à la STI (300 mg, 2 f.p.j.) chez des personnes de 12 ans ou plus atteintes de FK et d'une infection chronique par PA⁽³⁰⁾. Le principal critère était une variation relative du VEMS au jour 28. La non-infériorité a été démontrée (une variation de 1,86 % du VEMS moyen prédit [IC à 95 % : de -0,66 à 4,39]) et la SLI a été bien tolérée de façon générale.

Des préparations d'amikacine liposomale (Arikayce^{MC}) en suspension pour inhalation (ALSI) ont été étudiées chez des patients FK présentant une infection chronique à PA. En 2013, l'innocuité et l'efficacité de l'ALSI administrée 1 f.p.j. pendant 28 jours chez des patients FK infectés de façon chronique par PA ont été évaluées dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par placebo. Au total, 105 sujets ont été répartis pour recevoir l'ALSI 1 f.p.j. (70, 140, 280 et 560 mg; $n = 7, 5, 21$ et 36 sujets) ou un placebo ($n = 36$) pendant 28 jours. Au jour 28, la variation relative du VEMS a été supérieure dans le groupe 560 mg ($p = 0,033$) et au jour 56 ($p = 0,003$) que dans le groupe placebo. La densité moyenne de PA dans les expectorations a diminué > 1 log dans le groupe 560 mg, comparativement au groupe placebo (jours 14, 28 et 35; $p = 0,021$). Le score du domaine de la fonction respiratoire au questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R) a augmenté selon la différence minimale pertinente sur le plan clinique chez 67 % des sujets sous ALSI (560 mg) comparativement à 36 % des sujets sous placebo ($p = 0,006$), et était en corrélation avec les améliorations du VEMS aux jours 14, 28 et 42 ($p < 0,05$). De plus, les effets indésirables n'étaient pas significativement différents entre les sujets des groupes ALSI et ceux du groupe placebo⁽³¹⁾. En 2019, une étude à répartition aléatoire, menée sans insu et contrôlée par témoin actif a été publiée afin de décrire l'efficacité de l'ALSI (590 mg, 1 f.p.j.) p/r à celle de la STI (300 mg, 2 f.p.j.). Cette étude de grande envergure a porté sur 302 patients FK (âgés de 6 ans ou plus) et présentant une infection chronique à PA; 70 établissements d'Europe et du Canada y ont participé. Le principal critère d'évaluation était une variation du VEMS entre le début de l'étude et le 168^e jour de traitement. Les auteurs ont conclu que le traitement intermittent par l'amikacine pour inhalation – dont l'administration une fois par jour est commode – est non inférieur à la STI pour ce qui est du maintien de la fonction respiratoire chez les patients présentant une infection chronique à PA⁽³²⁾.

Bien que la poudre sèche de ciprofloxacine ait montré des effets prometteurs dans la réduction des exacerbations de la maladie pulmonaire chez des patients atteints de bronchectasie non liée à la FK^(33,34), une étude à double insu de puissance adéquate, contrôlée par placebo et menée chez des personnes atteintes de

FK (âgées de 12 ans ou plus) présentant une infection chronique à PA n'a pas réussi à atteindre le principal critère d'évaluation, c'est-à-dire la variation du VEMS entre le début et la fin du traitement par inhalation au jour 29 (à raison de 32,5 mg ou de 48,75 mg contre placebo 2 f.p.j. pendant 28 jours)⁽³⁵⁾. Dans cette étude, l'effet antimicrobien entraînant la réduction d'environ 1,5 log CFU/g au jour 14 n'a pas été maintenu jusqu'au jour 29, et la différence n'était pas significative comparativement au placebo. Le médicament a été bien toléré, et les auteurs de l'étude ont conclu que d'autres études devaient être menées afin de déterminer le plein potentiel de la poudre sèche de ciprofloxacine dans la FK.

c) Traitement des exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire

La littérature médicale publiée fait état de deux essais ayant porté sur l'efficacité des antibiotiques en aérosol en association à une antibiothérapie intraveineuse comparativement à une antibiothérapie intraveineuse prise seule contre les exacerbations de la maladie pulmonaire. Stephens et ses collègues⁽³⁶⁾ ont fait rapport d'une brève étude effectuée sans insu pour comparer les résultats d'une antibiothérapie intraveineuse à ceux d'une association de traitement intraveineux et de TII à raison de 80 mg 3 f.p.j. par nébuliseur à jet, en présence d'exacerbations aiguës de la maladie pulmonaire chez des enfants atteints de FK. Ils ont dénombré moins de colonies de PA dans les expectorations avec le traitement par la TII, mais noté aucune différence entre les groupes quant à la fonction pulmonaire, à la pression de l'oxygène dans le sang artériel ou au score de Schwachman (un marqueur de gravité de la FK)⁽³⁷⁾. En outre, Schaad et ses collègues ont réparti les patients hospitalisés pour une exacerbation de la maladie pulmonaire pour recevoir une antibiothérapie intraveineuse seule, ou administrée en association avec l'amikacine pour inhalation à l'aide d'un nébuliseur à jet à raison de 100 mg 2 f.p.j. On n'a pas remarqué de changements dans la fonction pulmonaire, dans l'état clinique et dans les résultats hématologiques indiquant une inflammation à la suite de l'antibiothérapie par inhalation. On a réussi à éliminer PA des expectorations significativement plus souvent chez les sujets traités par l'addition d'amikacine pour inhalation. Cependant, il s'est produit une recolonisation chez la plupart des patients dans les quatre à six semaines suivantes⁽³⁸⁾.

2. INFECTION À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE (SARM)

L'infection à SARM a été associée à de piètres résultats cliniques chez les personnes FK, notamment l'accélération du déclin de la fonction respiratoire^(39, 40) et le risque accru de décès prématuré⁽⁴¹⁾. Les options thérapeutiques pour traiter SARM sont limitées, et incluent habituellement la vancomycine comme traitement intraveineux standard et/ou des agents oraux comme l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX), la clindamycine ou le linézolide. L'essai STAR-Too a déjà évalué l'efficacité d'une antibiothérapie d'éradication de l'infection à SARM; les patients ont été répartis soit dans le groupe recevant un traitement d'association par voie orale et topique en plus d'une décontamination de leur milieu, ou dans le groupe témoin d'observation. Au jour 28, l'intervention a semblé réduire significativement le nombre de sujets dont les cultures prélevées dans les voies respiratoires étaient positives pour SARM⁽⁴²⁾. Toutefois, aucun résultat d'essai n'est actuellement publié concernant le recours aux antibiotiques par inhalation pour éradiquer une infection initiale par SARM.

L'étude *Persistent MRSA Eradication Protocol* (PMEP – protocole d'éradication d'une infection persistante à SARM) a été menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôle placebo pour évaluer un schéma de traitement complet sur 28 jours comprenant ou non la vancomycine pour inhalation dans le but d'éradiquer l'infection persistante à SARM. Tous les participants ont reçu des antibiotiques par voie orale, une décontamination topique et un nettoyage du milieu et ont été répartis pour recevoir soit la vancomycine pour inhalation à 250 mg 2 f.p.j. ou un placebo par inhalation. Le principal critère d'évaluation était l'écart dans les taux d'éradication de SARM un mois après la fin du protocole de traitement. En tout, 29 participants ont été répartis au hasard. Aucune différence

n'a été observée quant au principal critère d'évaluation : 2 sujets sur 10 (20 %) dans le groupe d'intervention et 3 sujets sur 15 (20 %) dans le groupe placebo ont obtenu un résultat de culture négatif pour SARM dans les expectorations un mois après la fin du traitement. Aucune différence significative n'a été notée dans les taux d'éradication de SARM après la fin du traitement ni trois mois après la fin de celui-ci. Les auteurs ont conclu qu'un seul cycle de vancomycine pour inhalation peut ne pas entraîner des taux plus élevés d'éradication de SARM chez les personnes FK⁽⁴³⁾.

Un essai de phase III est en cours pour évaluer l'efficacité de la poudre de vancomycine pour inhalation chez des adultes et des enfants de 6 ans ou plus atteints de FK ayant un résultat de culture positif pour SARM⁽⁴⁴⁾. Le critère d'évaluation principal sera la variation moyenne absolue du pourcentage du VEMS prédit depuis le début de l'étude; analysée de manière séquentielle à la semaine 4 (fin du 1^{er} cycle), la semaine 12 (fin du 2^e cycle) et la semaine 20 (fin du 3^e cycle). Les critères d'évaluation secondaires incluront la première exacerbation de la maladie pulmonaire nécessitant le recours à un autre antibiotique (par voie orale, i.v. ou par inhalation), ainsi que la fréquence des exacerbations et les scores relatifs aux symptômes.

3. INFECTION AU COMPLEXE *BURKHOLDERIA CEPACIA*

Auparavant, les personnes porteuses d'une infection au complexe *Burkholderia cepacia* (CBC) ont presque toujours été exclues des essais cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques par inhalation. Toutefois, certains essais récents ont été menés afin d'évaluer l'efficacité des antibiotiques par inhalation chez cette population de patients.

En 2014, une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a comparé la solution d'aztréonam pour inhalation (SAI) administrée en continu pendant 24 semaines à un placebo chez 101 personnes de 6 ans ou plus atteintes de FK et porteuses d'une infection chronique par CBC. Tullis et ses collègues ont conclu que la SAI n'améliorait pas significativement la fonction respiratoire chez cette population de patients. Le nombre d'exacerbations de la maladie respiratoire nécessitant une antibiothérapie à action générale et une hospitalisation n'a pas été réduit de manière significative chez les patients qui ont reçu la SAI⁽⁴⁵⁾. De plus, un essai clinique pilote mené sans insu évaluant la PTI administrée par Podhaler 2 f.p.j. pendant 29 jours à des adultes et à des enfants atteints de FK et porteurs d'une infection chronique par CBC a été mené dans deux cliniques de FK de Toronto, au Canada⁽⁴⁶⁾. Au total, 10 sujets ont été traités, dont quatre enfants. La densité du CBC a diminué en moyenne de 1,4 log (CFU/ml log₁₀) entre le jour 0 et le jour 28 du traitement par la PTI (p = 0,01). L'augmentation moyenne relative du VEMS a été de 4,6 % (médiane de 2,4 %), ce qui n'était pas significatif sur le plan statistique.

RÉSUMÉ DE LA SECTION

En résumé, la plupart des données probantes publiées concernant le recours aux antibiotiques par inhalation porte principalement sur le traitement des infections à PA à ses divers stades. Plusieurs antibiotiques, notamment la TII, la STI, l'aztréonam, la colimycine et la lévofloxacine ont montré leur efficacité et leur innocuité dans le traitement de l'infection à PA. Les options thérapeutiques sont beaucoup moins nombreuses contre SARM, bien que les études en cours pourraient aboutir à des résultats pertinents. D'autres études doivent être menées afin de déterminer les préparations pour inhalation qui pourraient s'avérer efficaces contre les infections au CBC.

SECTION III. RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL

Une des principales préoccupations au sujet du recours aux antibiotiques est l'émergence d'une résistance bactérienne aux antimicrobiens. Le lien entre une telle résistance et l'efficacité des antibiotiques par inhalation dans la FK fait l'objet d'une discussion ci-dessous.

1. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE

En présence de FK, la résistance aux agents antimicrobiens résulte de l'utilisation fréquente et souvent prolongée d'antibiotiques. Il existe plusieurs mécanismes de résistance, notamment l'acquisition d'une enzyme qui modifie l'antibiotique pour le rendre inactif (p. ex. β -lactamase, ou enzyme modificatrice de l'aminoglycoside), les mutations dans le site ciblé (p. ex. les mutations dans les sous-unités ribosomales des aminoglycosides), ou l'efflux de l'agent de la cellule bactérienne par l'entremise de transporteurs polymédicamenteux. Une souche peut présenter de nombreux mécanismes de résistance qui agissent souvent de façon synergique. Les relevés sur les souches résistantes à l'aminoglycoside chez les patients atteints de FK ont montré que la plupart des souches ne possèdent pas d'enzymes modificatrices connues de l'aminoglycoside⁽⁴⁷⁾, mais semblent plutôt être « imperméables », en raison probablement des pompes d'efflux récemment décrites⁽⁴⁸⁾. Au contraire, les souches résistantes à l'aminoglycoside chez les patients non FK contiennent des enzymes modificatrices de l'aminoglycoside.

Par ailleurs, les bactéries qui croissent dans un biofilm sont généralement plus résistantes aux antibiotiques que celles qui sont cultivées dans le plancton⁽⁴⁹⁾. De multiples mécanismes de résistance du biofilm ont été proposés⁽⁵⁰⁾ notamment le ralentissement de la croissance causé par le manque de nutriments, l'environnement relativement anaérobique, en particulier à la base du biofilm, les barrières de diffusion des médicaments et l'absence d'expression du site ciblé par l'antibiotique. En fait, les épreuves de sensibilité aux antimicrobiens réalisées sur des bactéries planctoniques n'apportent pas de données probantes sur la résistance des bactéries cultivées dans un biofilm. Par conséquent, la résistance aux antibiotiques, qui est souvent polymédicamenteuse et qu'on anticipe chez les patients FK, résulte de la pression sélective exercée par les traitements antimicrobiens, surtout en raison de l'exposition d'une forte densité de microbes à des concentrations sous-inhibitrices des médicaments.

2. DÉTERMINATION DE LA CMI DES ANTIBIOTIQUES

Les épreuves de sensibilité effectuées dans les laboratoires de microbiologie clinique sont pertinentes pour les antibiotiques administrés par voie parentérale. La concentration minimale inhibitrice (CMI) se définit pour un agent donné comme la plus petite concentration qui inhibe la croissance d'un isolat bactérien⁽⁵¹⁾. La valeur de la CMI varie suivant de nombreux facteurs, notamment la taille de l'inoculum bactérien, la composition du milieu de croissance, la durée et la température de l'incubation et la présence de sous-populations résistantes.

Les points de rupture sont les critères d'interprétation des valeurs de CMI, qui correspondent aux catégories suivantes : sensible, intermédiaire et résistant. Les valeurs précises établies varient selon l'agent antimicrobien. Par exemple, les points de rupture pour la tobramycine de *Pseudomonas aeruginosa* sont présentés dans le **tableau 1**⁽⁵²⁾ :

Tableau 1 :

POINTS DE RUPTURE POUR LA TOBRAMYCINE	INTERPRÉTATION PAR LES DISQUES IMPRÉGNÉS D'ANTIBIOTIQUE	VALEUR DÉTERMINÉE PAR MICRODILUTION
Sensible	S	≤ 4 µg/ml
Intermédiaire	I	8 µg/ml
Résistant	R	≥ 16 µg/ml

3. NON-PERTINENCE DES POINTS DE RUPTURE PARENTÉRAUX POUR LES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL

Les points de rupture classiques établis pour les antibiotiques intraveineux ou oraux à partir des principes mentionnés ci-dessus sont peu susceptibles d'être valables pour les antibiotiques en aérosol. En effet, l'aérosolthérapie permet d'administrer une concentration beaucoup plus grande du médicament. Les points de rupture correspondant à sensible, intermédiaire et résistant ne sont pas encore déterminés pour les antibiotiques en aérosol. Le **tableau 2** indique les différences entre les paramètres employés pour déterminer les points de rupture classiques pour les antibiotiques parentéraux et les paramètres qui sont appliqués aux antibiotiques en aérosol.

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

PARAMÈTRE	VOIE PARENTÉRALE	INHALATION
Concentration au siège de l'infection	Les antibiotiques administrés par voie intraveineuse et orale pénètrent de façon variable dans les expectorations des personnes FK.	Les agents en aérosol ont augmenté considérablement la concentration endobronchique.
Efficacité de l'administration	Les taux sériques de pointe sont prévisibles, mais les concentrations endobronchiques ne le sont pas.	L'efficacité pour livrer le produit dans les voies respiratoires distales varie selon le type de nébuliseur et les facteurs personnels (comme le profil respiratoire, la participation et la posture).
Inhibition de la bioactivité par les expectorations des personnes FK	Les composantes des expectorations (p. ex. les glycoprotéines) peuvent lier l'agent.	La posologie doit compenser les caractéristiques inhibitrices.
Toxicité	On peut éviter la toxicité, p. ex. la néphrotoxicité ou l'ototoxicité, par la surveillance des taux sériques.	La toxicité peut être simple (p. ex. acouphènes et enrouement), et il est difficile de savoir si elle est associée à la dose.

Ainsi, les points de rupture établis pour les agents administrés par voie parentérale ne peuvent s'appliquer aux antibiotiques administrés par aérosol. En fait, une souche peut être étiquetée résistante à la tobramycine, avec par exemple une CMI supérieure à 8 µg/ml, mais la concentration obtenue par inhalation inhibera fort probablement la croissance bactérienne en annihilant les mécanismes de résistance. En outre, les antibiotiques peuvent agir indirectement sur la croissance bactérienne et l'expression des facteurs de virulence.

4. ABSENCE D'INCIDENCE DE L'AUGMENTATION DE LA CMI DES AGENTS EN AÉROSOL SUR L'EFFICACITÉ CLINIQUE

a) Solution de tobramycine pour inhalation (STI)

On s'attend à ce que *P. aeruginosa* acquière une CMI de plus en plus élevée pour les antibiotiques en aérosol. Dans le cadre de l'étude à répartition aléatoire et comparative contre placebo ayant porté sur la STI⁽¹⁷⁾, les chercheurs ont analysé plusieurs mesures d'une résistance aux antibiotiques apparue à partir du départ jusqu'à la fin du traitement dans des souches de *P. aeruginosa* isolées dans le groupe traité par la tobramycine par intermittence et le groupe sous placebo. Le traitement a fait davantage augmenter la CMI des souches de l'agent pathogène dans le groupe qui recevait la tobramycine comparativement au groupe placebo. De la même façon, la proportion des sujets traités par la tobramycine chez qui les isolats de *P. aeruginosa* avaient une CMI égale ou supérieure à 8 µg/ml est passée de 25 % à la semaine 0 à 32 % à la semaine 24, comparativement à 20 % à la semaine 0 et à 17 % à la semaine 24 pour le groupe placebo.

Malgré l'augmentation de la CMI de la tobramycine pour PA, l'analyse des sous-groupes a montré que, sans égard à la CMI de l'isolat prédominant au départ, les sujets répartis au hasard pour recevoir la tobramycine ont présenté une fonction pulmonaire améliorée par rapport à celle des participants du groupe placebo. Dans le cadre d'une étude de suivi sans insu de 72 semaines ayant porté sur la STI, on s'est penché sur les changements de sensibilité à la tobramycine survenus dans certains isolats de PA provenant de 93 adolescents admis à l'étude⁽¹⁸⁾. Après douze cycles d'administration de STI, la proportion d'isolats et la proportion de patients dont les isolats de PA avaient une CMI de tobramycine supérieure à 16 µg/ml sont passées respectivement de 5 % à 19 % et de 10 % à 41 %. La CMI₅₀ et la CMI₉₀ ont augmenté respectivement de 1 à 2 µg/ml, et de 8 à 32 µg/ml. Toutefois, l'augmentation de la CMI *in vitro* n'était pas associée à une diminution de la réponse clinique. Pour évaluer la relation entre la fonction pulmonaire et la sensibilité à la tobramycine, les sujets ont été regroupés en fonction de la CMI de la tobramycine de l'isolat de *P. aeruginosa* le plus résistant (< 8, 16-64, et > 128 µg/ml). Puis, on a comparé la variation relative du pourcentage du VEMS prédit dans les groupes en cause. Même si un petit nombre de patients seulement ont présenté des valeurs de CMI élevées (n = 41), on n'a pas constaté de lien entre la CMI et l'ampleur de la réponse relative au VEMS ni entre la CMI et la proportion des sujets présentant une amélioration de la fonction pulmonaire.

b) Colimycine

On a obtenu des résultats similaires dans une étude effectuée au Royaume-Uni pour comparer les effets de l'administration de tobramycine en aérosol et de colimycine en aérosol pendant un mois⁽⁵³⁾. Dans le groupe tobramycine (n = 53), on a constaté à la semaine 4 une augmentation de la CMI de la tobramycine des isolats de PA prélevés au départ. Au début de l'étude, 38 % des sujets étaient porteurs d'un isolat de PA ayant une CMI de tobramycine supérieure à 4 µg/ml, comparativement à 49 % des sujets à la semaine 4 du traitement. Par contre, on n'a pas remarqué de changements dans la distribution relative de la CMI de la colimycine dans les isolats de PA prélevés chez les 62 sujets répartis au hasard pour recevoir la colimycine; 55 % des sujets ont présenté au départ et à la semaine 4 une souche de PA avec une CMI de colimycine supérieure à 4 µg/ml.

Aucune corrélation n'a été observée entre la CMI de la tobramycine et la CMI de la colimycine dans les isolats de PA de départ et les variations de la fonction pulmonaire.

c) Aztréonam

Enfin, dans une étude de phase II contrôlée par placebo menée auprès de 105 participants et ayant porté sur le lysinate d'aztréonam inhalé, on n'a pas remarqué de changements significatifs de la CMI₅₀ et de la CMI₉₀ après 14 jours d'administration de l'aztréonam à raison de 75 mg ou de 225 mg⁽⁵⁴⁾ 3 f.p.j.

RÉSUMÉ DE LA SECTION

En résumé, il est possible d'observer une augmentation de la CMI pour certains agents précis durant une antibiothérapie prolongée. Les points de rupture utilisés dans les laboratoires de microbiologie clinique pour établir la sensibilité et la résistance aux agents antimicrobiens ne sont pas valables pour les agents en aérosol, en raison des différences relatives aux concentrations atteignables. Jusqu'à présent, on ne connaît pas les points de rupture précis pour interpréter les CMI avec les antibiotiques en aérosol, mais les observations faites au cours d'essais cliniques ont indiqué que l'augmentation de la CMI ne permettait pas de prédire une absence de réponse clinique.

En conséquence, les épreuves de sensibilité classiques ne devraient pas servir de guide pour choisir un agent en aérosol. On devrait plutôt estimer la réponse clinique à un médicament en aérosol en évaluant la fonction pulmonaire et la présence d'exacerbations pulmonaires.

SECTION IV. DISPOSITIFS D'ADMINISTRATION DES MÉDICAMENTS EN AÉROSOL

1. DISPOSITIFS

Alors que les antibiotiques en aérosol présentent de nombreux avantages, l'optimisation de l'administration dépend de la technique d'inhalation et du type de dispositif utilisé. L'un des principaux désavantages de la nébulisation classique est le temps nécessaire, et l'adhésion à ces types de traitement peut ne pas être optimale. Le nébuliseur et le compresseur utilisés ont une incidence sur la taille des particules en suspension et la fraction des particules « respirables ». Des facteurs personnels comme le profil et les volumes respiratoires d'une personne ainsi que son anatomie et la géométrie de ses voies respiratoires influent sur la dispersion de l'aérosol. Par conséquent, l'éducation, l'enseignement des techniques et l'adoption de stratégies adéquates sont essentiels pour aider la personne FK et sa famille à incorporer les traitements recommandés à leur routine.

Les antibiotiques en aérosol présentés sous forme liquide afin d'être nébulisés peuvent être utilisés avec de nombreux types de dispositifs associés à un dépôt pulmonaire allant de moins de 1 % de la dose de charge dans le nébuliseur pour des nourrissons⁽⁵⁵⁾ à plus de 50 % de celle-ci dans les dispositifs les plus récents⁽⁵⁶⁾. Même si dans l'un des plus grands essais cliniques sur les antibiotiques en aérosol réalisés jusqu'à maintenant⁽¹⁷⁾ on a utilisé un nébuliseur standard (le nébuliseur à respiration améliorée PARI LC Jet Plus), de nombreux patients se servent d'autres appareils de nébulisation, ce qui peut aboutir à différents taux de dépôt dans les poumons. On peut choisir d'utiliser un appareil de nébulisation non standard par manque de connaissances sur ce qui distingue le rendement des divers nébuliseurs et compresseurs. Le coût de l'équipement peut souvent être à la source du problème, et il est dans ce cas possible d'utiliser un dispositif jetable non ventilé à bon marché plutôt qu'un nébuliseur à respiration améliorée réutilisable ayant un rendement supérieur. Certains antibiotiques en aérosol sont formulés pour être administrés avec leur propre nébuliseur spécialement conçu (nébuliseurs à membrane vibratoire). L'administration d'un autre médicament à l'aide de ces dispositifs précis aura sans doute une incidence sur la taille des particules, l'efficacité et même la dose de médicament administrée, par conséquent une telle substitution n'est pas recommandée avec ces appareils.

Nébuliseurs à jet :

Les nébuliseurs à jet dépendent d'un jet de gaz à haut débit pour fragmenter le liquide renfermant l'antibiotique. La vitesse du gaz a deux fonctions : créer un vacuum partiel à l'extrémité des tubes capillaires qui se rendent au réservoir, ce qui entraîne l'aspiration de la solution, et fournir l'énergie nécessaire pour pulvériser la solution en millions de fines gouttelettes. La vitesse du gaz a aussi un effet implicite sur le processus : une vitesse élevée produit un taux élevé de dispersion et un rapetissement des particules distribuées⁽⁵⁷⁾. En revanche, un débit lent a pour effet un faible taux de distribution et une durée de nébulisation allongée. Les patients peuvent préférer un appareil à débit élevé afin d'accélérer la nébulisation, mais un tel appareil peut entraîner la perte de médicament si la ventilation minute du patient n'arrive pas à suivre le débit, à moins d'utiliser un nébuliseur à respiration améliorée hautement efficace ou un nébuliseur activé par la respiration.

Compresseurs :

La plupart des fabricants de nébuliseurs à jet suggèrent d'utiliser un compresseur adéquat avec leur appareil. L'utilisation d'un nébuliseur ou d'un compresseur autre doit se faire avec prudence étant donné que cela peut influencer sur le débit et la taille des particules en suspension. Au Canada, les compresseurs fonctionnent avec un courant alternatif de 120 volts. Idéalement, il faut choisir un compresseur qui correspond aux caractéristiques

techniques du nébuliseur et qui fonctionne directement avec un courant électrique alternatif. Les compresseurs portatifs qui fonctionnent avec une pile de 12 volts ont un débit plus faible, ce qui peut faire varier la taille des particules en suspension et le temps de nébulisation. Enfin, les compresseurs sont munis de filtres qui retiennent la poussière et d'autres particules de l'air ambiant avant de compresser celui-ci. Au fil du temps, le compresseur peut s'obstruer, ce qui en diminue le rendement. Pour assurer un rendement adéquat du compresseur et du nébuliseur, il faut donc procéder régulièrement à un entretien selon les recommandations du fabricant, ainsi qu'à une vérification des paramètres de fonctionnement.

2. MODES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL

Le principe d'administration par nébulisation d'un médicament aux poumons est de parvenir à créer des particules assez fines pour vaincre les mécanismes de défense des voies respiratoires supérieures, mais capables de transporter une quantité de médicament assez importante pour être efficace. Le nez a pour fonction de retenir les matières en suspension dans l'air ambiant avant qu'elles ne pénètrent dans les poumons. Or, le nez accomplit si bien son rôle qu'un médicament administré par masque à un enfant qui respire par le nez ne se dépose dans les poumons qu'en partie, à peu près deux fois moins que si l'enfant utilise un embout buccal⁽⁵⁵⁾. On recommande l'utilisation d'un embout buccal pour administrer les antibiotiques en aérosol chez les enfants dont l'âge ou le stade de développement le permet. La technique de respiration des jeunes enfants qui utilisent un embout buccal doit être supervisée.

3. NÉBULISSEURS ET DISPOSITIFS PODHALER

L'avènement des nébuliseurs à respiration améliorée s'est traduit par une nette augmentation de la quantité d'antibiotiques à atteindre les poumons⁽⁵⁸⁾. Ces nébuliseurs sont munis de deux valves unidirectionnelles qui font entrer l'air dans la chambre nébulisante pendant l'inspiration et qui forcent l'ouverture d'une valve expiratoire située sur l'embout buccal durant l'expiration. Le débit stimule ensuite la nébulisation, de sorte que le taux d'expulsion est beaucoup plus grand durant l'inspiration et la perte beaucoup moins grande pendant l'expiration par rapport aux autres nébuliseurs. Il en résulte non seulement un dépôt accru d'antibiotiques dans les poumons, mais aussi une baisse plus importante des déchets rejetés dans l'environnement.

Il existe aussi des dispositifs activés par la respiration qui propulsent l'aérosol durant l'inspiration seulement; ils sont fort efficaces⁽⁵⁶⁾, mais pas nécessairement rapides. Par contre, la seule source de contamination environnementale des appareils à activation respiratoire réside dans la petite quantité d'antibiotiques inhalée mais non déposée, et qui est rejetée ensuite dans l'environnement durant l'expiration. En effet, comme le patient doit inspirer pour déclencher la nébulisation, elle n'a pas lieu s'il retire le dispositif de sa bouche, et il n'y a aucune contamination environnementale.

Enfin, afin d'alléger le fardeau des soins, des appareils récents utilisant une technologie à membrane vibratoire ont été conçus. Ils produisent une faible pulvérisation et s'utilisent beaucoup plus rapidement. Ces nébuliseurs à expulsion puissante sont généralement dotés d'une valve et d'un petit réservoir pour collecter l'aérosol durant l'expiration. En combinant la vibration (~116 kHz) d'un élément piézoélectrique à une membrane/tamis en alliage métallique percé de milliers de trous microscopiques, le médicament liquide est projeté de force à travers les minuscules trous, ce qui permet de créer des particules d'aérosol de taille uniforme (2,5 µm). Le eFlow[®] a déjà été utilisé au cours d'essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de l'aztréonam inhalé et de la lévofloxacine chez les patients FK. Ce système livre dans les poumons une dose équivalant à 300 mg diluée dans une solution de 5 ml (TOBI^{MD}) en quelques minutes et plus rapidement que le dispositif PARI LC plus⁽⁵⁹⁾. Cette administration plus rapide du eFlow^{MC} pourrait renforcer l'adhésion au traitement à domicile du patient, ainsi que sa qualité de vie⁽⁶⁰⁾.

Les appareils utilisant une technologie de la membrane vibratoire sont aussi très silencieux, n'ont pas besoin de compresseur et peuvent être utilisés avec des piles ou une prise de courant. L'un des désavantages de ce type d'appareil est que le dispositif est conçu spécialement pour fonctionner avec un agent donné; il est donc tout à fait impossible de prévoir le rendement du dispositif avec un autre agent.

Les dispositifs à membrane vibratoire ont continué d'évoluer et peuvent désormais être reliés à une technologie d'ordinateur intelligent, aussi appelée administration adaptative d'aérosol, comme le Iso-Neb®. Durant la respiration, l'aérosol est livré seulement à l'inhalation. L'appareil peut aussi s'adapter au profil de respiration de l'utilisateur, afin que l'aérosol soit libéré de façon optimale pendant une portion précise du temps d'inspiration (~80 %) afin de maximiser le dépôt des particules⁽⁶¹⁾. Ces dispositifs ne sont toutefois pas encore sur le marché canadien.

La quantité de médicament déposée dans les poumons du patient par l'entremise de la nébulisation dépend d'une combinaison de facteurs, notamment la taille des particules, le poids du sujet, la voie d'administration et le rendement du dispositif. Chez les nourrissons qui inspirent à travers le masque facial d'un nébuliseur non ventilé, la dose pulmonaire attendue est inférieure à 1 % de la dose totale, et elle est hautement variable⁽⁵⁵⁾. Chez les enfants d'un certain âge qui utilisent un embout buccal, le même nébuliseur donne un taux de dépôt pulmonaire de 5 à 10 %^(55,62). Le nébuliseur PARI LC Jet Plus, qu'on a utilisé dans l'essai à grande échelle sur la tobramycine inhalée⁽¹⁷⁾ déjà mentionné, devrait assurer un dépôt de l'ordre de 15 %⁽⁶³⁾. Le nouveau modèle, le LC Star, augmenterait encore le pourcentage de dépôt dans les poumons^(64, 65). Étant donné qu'il n'y a aucune perte durant l'expiration, le rendement des nébuliseurs activés à la respiration dépend seulement de la taille des particules et du volume résiduel dans le nébuliseur à la fin de la nébulisation. Avec ce type de dispositif, le dépôt pulmonaire peut atteindre jusqu'à 50 % de la dose de charge chez des patients adultes atteints de FK⁽⁵⁶⁾. Enfin, avec les dispositifs à membrane vibratoire, comme celui qui a été utilisé dans une récente étude de phase I sur l'aztréonam inhalé, le dépôt pulmonaire peut atteindre 50 % de la dose de charge. Autrement dit, contrairement aux médicaments intraveineux qui sont absorbés pratiquement au complet par le patient, peu importe le dispositif d'administration, l'absorption des médicaments en aérosol varie considérablement suivant le rendement des dispositifs d'administration. Le choix du dispositif est donc aussi important que celui de la dose de charge pour s'assurer qu'une quantité ciblée d'antibiotiques inhalés atteigne les poumons.

Depuis 2013, la PTI est offerte sur le marché et on y a souvent recours chez les personnes atteintes de FK. Elle est fabriquée au moyen d'un processus de séchage par pulvérisation d'une émulsion qui produit des particules sphériques, creuses et poreuses de taille uniforme⁽⁶⁶⁾. Elle est administrée sous forme de gélules de poudre sèche à l'aide d'un inhalateur T-326 mécanique portatif activé par la respiration. En plus d'accélérer le traitement par inhalation, ce système d'administration ne dépend pas du débit inspiratoire de pointe du patient, ce qui réduit la variabilité de la dose administrée⁽⁶⁶⁾. En plus des études précitées qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité, ainsi que le temps d'administration considérablement réduit de la PTI comparativement à ceux de la STI^(20, 21), une étude récente d'observation ayant porté sur des patients adultes atteints de FK a laissé entendre que l'adhésion au traitement par la PTI pourrait être associée à de meilleurs résultats cliniques⁽⁶⁷⁾. D'autres bienfaits incluent le fait que l'inhalateur T-326 utilisé pour livrer la PTI est moins souvent contaminé que les autres types de nébuliseurs, ce qui réduit possiblement les sources de contamination par des bactéries pathogènes chez les patients FK⁽⁶⁸⁾.

4. LIMITES DE LA PULVÉRISATION EN AÉROSOL

Même à l'aide d'un embout buccal, les gouttelettes de diamètre supérieur à 5 µm ne peuvent dépasser l'arrière-gorge pour se rendre à la partie postérieure du pharynx. L'absorption peut alors se faire, selon le médicament en cause, dans la cavité nasale ou dans la gorge et donner lieu à des effets indésirables, tout en n'apportant aucun

effet bénéfique à l'endroit souhaité dans les poumons. La fraction du volume d'un aérosol acheminé en particules assez fines pour parvenir aux poumons s'appelle la fraction « respirable ». Des études sur le dépôt pulmonaire de la tobramycine inhalée confirment que chez les adultes, on parle de fraction respirable quand la taille des particules est égale à 5 µm⁽⁶³⁾. Cependant, tant en théorie⁽⁶⁹⁾ qu'en pratique⁽⁷⁰⁾, il semble que la fraction respirable soit moindre chez les jeunes enfants FK. Il faudrait peut-être concevoir un appareil d'administration d'aérosol qui produirait seulement de minuscules gouttelettes. La taille des gouttelettes, et ainsi la quantité d'antibiotiques acheminée est proportionnelle à la troisième puissance du radius. Les gouttelettes fines peuvent donc pénétrer dans les poumons, mais elles ne transportent qu'une petite quantité de médicament et peuvent en outre être rejetées durant l'expiration. En conséquence, la propulsion de minuscules particules prolongerait considérablement le temps de traitement nécessaire pour administrer une dose en particulier. La plupart des nébuliseurs actuels sont conçus pour produire des particules allant de 1 à 5 µm. Les nébuliseurs à jet, à vitesse de gaz élevée, atomisent le liquide en particules de tailles très variées; les particules plus volumineuses retournent à la chambre du système, où elles sont nébulisées à nouveau pour atteindre la taille optimale. Du côté des dispositifs à membrane vibratoire, la taille des particules est déterminée par la combinaison suivante : taille des pores, fréquence de la vibration et propriétés physiques de la solution antibiotique.

Au cours des premières études sur les antibiotiques inhalés⁽¹⁴⁾, on a utilisé des nébuliseurs non ventilés, c'est-à-dire des dispositifs munis d'une chambre de nébulisation reliée à une pièce en « T » se rendant à un embout buccal ou à un masque facial. Ces dispositifs permettaient d'éviter que la façon de respirer du patient influence la propulsion de l'aérosol par le nébuliseur. En réalité, la quantité d'aérosol produite par le dispositif était pratiquement absorbée en entier par le patient durant l'inspiration, mais pas nécessairement dans les poumons; durant l'expiration, la quantité d'aérosol non absorbée retournait dans l'air ambiant. Quand ils respirent dans le circuit d'un nébuliseur, les enfants FK inspirent pendant environ 40 % du cycle respiratoire total⁽⁷¹⁾, ce qui signifie qu'environ 60 % de l'aérosol retourne dans la pièce. Si l'enfant se servait d'un masque, les antibiotiques non inhalés passaient dans l'air ambiant par les ouvertures du masque ou par les fuites autour du nez et de la bouche attribuables à une mauvaise adhérence. Ces nébuliseurs non ventilés ne sont pas recommandés pour l'administration par aérosol des antibiotiques.

RÉSUMÉ DE LA SECTION

Même si les antibiotiques en aérosol ont grandement contribué à améliorer les résultats cliniques chez les patients FK porteurs d'infections chroniques des voies respiratoires, ils sont associés à un lourd fardeau thérapeutique. Des technologies en évolution sont en cours d'étude afin de réduire le temps des traitements tout en conservant leur efficacité. Il importe de bien connaître les avantages et les inconvénients des divers types et marques de nébuliseurs offerts au Canada. Le type de nébuliseur choisi a une incidence sur la taille des particules et la fraction « respirable ». Des facteurs personnels comme le profil respiratoire d'une personne (volume courant, débit respiratoire, débit inspiratoire), l'adhésion au traitement par inhalation, la géométrie des voies respiratoires et la gravité de la maladie pulmonaire influent également sur l'efficacité du médicament déposé.

SECTION V. EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL

1. AMINOSIDES

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

a) Absorption générale

L'analyse de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des antibiotiques inhalés est complexe en raison des diverses façons d'administrer le médicament et également à cause du degré d'absorption variable par les muqueuses des voies respiratoires inférieures et supérieures et du tractus gastrointestinal. On estime que les appareils actuels acheminent environ 10 % seulement du volume du médicament aux sites ciblés. On a étudié la pharmacocinétique et la biodisponibilité en regroupant les données tirées de deux études comparatives de phase III dont le plan était similaire⁽⁷²⁾. On a évalué 258 patients au total, soit des enfants et des adultes âgés de 6 ans à 48 ans qui recevaient la STI à raison de 300 mg 2 f.p.j. par nébuliseur à jet (PARI LC Plus). Chez la majorité des patients, les concentrations dans les expectorations ont dépassé de dix fois la CMI des souches infectantes de *P. aeruginosa*. En raison de la liaison marquée des aminosides aux glycoprotéines des expectorations des patients FK, il faut dépasser la CMI de dix fois pour obtenir des concentrations appropriées du médicament bioactif. Une heure après l'administration d'une dose de 300 mg de STI, les taux sériques étaient bas, avec une moyenne de 1 µg/ml (maximum de 3,6 µg/ml). Ces taux sont nettement inférieurs aux taux sériques de pointe attendus lorsque la tobramycine est administrée par voie intraveineuse. Les taux relevés au hasard au cours de l'étude étaient généralement plus bas que la limite inférieure des dosages détectés (0,18 µg/ml). L'analyse des sous-groupes n'a pu montrer de relation entre les concentrations sériques et certains paramètres comme l'âge, le sexe, la concentration dans les expectorations ou le degré d'obstruction du flux d'air.

On a traité la question d'une accumulation possible du médicament au fil du temps en répétant les dosages sériques à la semaine 20. On n'a noté aucune différence importante relativement aux taux sériques par rapport au départ. Les auteurs ont ensuite effectué une analyse pharmacocinétique de population, qui leur a permis d'estimer que les concentrations de pointe étaient de 2,6 µg/ml, et les concentrations minimales de 0,2 µg/ml⁽⁷²⁾. Si l'on extrapolait à partir des données portant sur les doses parentérales, on pourrait s'attendre à ce que les antibiotiques inhalés soient associés à un risque faible de manifestations indésirables. Il existe peu de données pour évaluer la pharmacocinétique de la tobramycine en aérosol chez les jeunes enfants. Rosenfeld et ses collaborateurs⁽⁷³⁾ ont mesuré les concentrations sériques chez des enfants de 6 mois à 6 ans après l'administration d'une dose unique de STI, à raison de 180 mg ou de 300 mg. Les valeurs observées n'étaient pas différentes de celles des adultes, la concentration sérique moyenne de pointe était de 0,6 µg/ml, et il n'y a eu aucun résultat supérieur à 2 µg/ml. Au jour 14, les résultats des concentrations sériques étaient comparables, ce qui a permis de conclure à l'absence de signes d'accumulation. Quoique ce constat soit rassurant, il existe une possibilité de variabilité interindividuelle relativement à l'exposition générale⁽⁷⁴⁾.

MacLusky et ses collègues⁽¹⁴⁾ ont étudié 24 patients qui recevaient de la tobramycine à raison de 80 mg 3 f.p.j. Chez deux patients, on a relevé des valeurs isolées simples, respectivement de 5,8 µg/ml et de 6,5 µg/ml; tous les autres résultats étaient inférieurs à 1 µg/ml. Comme les dosages étaient isolés, on ne peut exclure les erreurs. À partir des données dont on dispose actuellement^(14,17,73,74), on peut conclure qu'il n'existe pas de fondement rationnel contraignant à la surveillance régulière des taux sériques chez les patients recevant des doses de tobramycine en aérosol ou de STI.

b) Néphrotoxicité et ototoxicité

Ramsey et ses collègues⁽¹⁷⁾ n'ont signalé aucune variation de la créatinine sérique ni de différence avec le groupe placebo par rapport au départ, à la semaine 24 d'une étude, après administration de STI (80,4 µmol/l p/r 78,7 µmol/l). Une élévation supérieure à 50 % de la créatinine a été signalée chez neuf patients du groupe traité et chez le même nombre dans le groupe placebo. Au cours d'une étude de prolongation ouverte de 96 semaines (N = 520), aucune élévation cliniquement significative de la créatinine n'a été constatée⁽⁷⁵⁾. MacLusky et ses collègues⁽¹⁴⁾ n'ont pas observé de variations importantes de l'urée ou de la créatinine sériques chez des patients recevant de la tobramycine en aérosol à raison de 80 mg 3 f.p.j. pendant 32 mois. Hoffman et ses collaborateurs⁽⁷⁶⁾, ont toutefois indiqué qu'un patient FK avait présenté une insuffisance rénale non oligurique temporellement associée à l'administration de tobramycine par inhalation. Quoiqu'on ait rarement signalé l'apparition d'une néphrotoxicité induite par l'administration de tobramycine nébulisée, il faut noter qu'aucune évaluation de dosages plus sensibles de la fonction rénale n'a été réalisée, et qu'on a limité l'inclusion dans l'étude des patients FK à risque élevé, c'est-à-dire ceux qui présentaient par exemple un diabète sucré ou une insuffisance rénale. Les résultats qu'on vient de citer s'appliquent seulement aux doses utilisées dans les études examinées. En outre, on ne peut extrapoler ces résultats à d'autres groupes de patients, étant donné que les patients FK présentent une clairance rénale élevée pour les aminosides. Par ailleurs, dans les études réalisées pour surveiller la fonction audiolgogique de patients recevant de la tobramycine en aérosol, on n'a pas pu associer d'effets toxiques au médicament^(14,15,17,77). Ramsey et ses collègues⁽¹⁷⁾ ont effectué des examens audiométriques en série auprès de 148 patients recevant la STI, au départ et aux semaines 4, 8, 12 et 24. Aucun sujet n'a présenté de perte auditive, définie comme une diminution du seuil auditif de plus de 15 dB à deux fréquences consécutives. Au cours d'une étude de prolongation ouverte de 96 semaines menée auprès de 520 sujets, on n'a observé de perte auditive chez aucun des patients qui ont participé au suivi⁽⁷⁵⁾. MacLusky et ses collègues⁽¹⁴⁾ ont signalé une diminution de l'acuité auditive chez un patient sur 15 qui recevaient de la tobramycine en aérosol; le trouble a toutefois été attribué à un polype du conduit auditif. On a observé la présence d'acouphènes chez 3,1 % des patients traités par STI dans le cadre d'études par comparaison à aucun dans le groupe placebo, mais les acouphènes étaient généralement transitoires et d'intensité faible, et ils n'ont occasionné en aucun cas l'abandon du traitement⁽¹⁴⁾. Les patients souffrant d'acouphènes ne présentaient pas de perte auditive concomitante. Jusqu'à présent, aucun test évolué de la fonction vestibulaire auprès de patients FK recevant des aminosides n'a fait l'objet de rapport.

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

2. COLIMYCINE

On a signalé plusieurs réactions indésirables induites par l'administration parentérale de colimycine, notamment les nausées et les vomissements, la neurotoxicité (paresthésie, faiblesse musculaire, altération de l'état de conscience) et la néphrotoxicité. Il existe peu de données relatives aux effets indésirables associés à l'utilisation de colimycine en aérosol. Jensen et ses collègues n'ont que très brièvement rapporté que la colimycine en aérosol n'était pas associée au bronchospasme dans le cadre de leur étude⁽²⁶⁾. Hodson et ses collègues⁽²⁷⁾ ont rapporté que la fréquence des effets indésirables dans le groupe colimycine était comparable à celle du groupe STI. Au total, 26 des 53 patients (49 %) traités par la STI et 22 des 62 patients (36 %) traités par la colimycine ont rapporté au moins un effet indésirable de nature respiratoire; dans le groupe colimycine par inhalation, il s'agissait le plus souvent d'une augmentation de la toux. Aucun changement significatif sur le plan clinique de la fonction rénale n'a été constaté au cours des 4 semaines de l'étude. Schuster et ses collaborateurs⁽²⁸⁾ ont indiqué que les effets indésirables étaient similaires chez les sujets traités par la poudre sèche de colimycine pour inhalation et ceux traités par la STI. La toux, l'irritation de la gorge et la dysgueusie ont été plus fréquentes dans le groupe STI que dans le groupe sous colimycine : 75 % p/r 43,5 %; 45,5 % p/r 28 %; 62,6 % p/r 27,5 %, respectivement. La grande majorité des effets indésirables ont été légers ou modérés et se sont résorbés sans laisser complications. Notons que la poudre sèche de colimycine pour inhalation n'est pas encore sur le marché canadien.

3. β -LACTAMINES

La plupart des données portant sur les effets indésirables associés aux β -lactamines sont tirées d'études ayant évalué l'innocuité et l'efficacité de l'aztréonam par inhalation (un monobactame)^(22-24, 54). Les effets observés lors de ces études ont été surtout la toux, une augmentation des expectorations, la dyspnée et une irritation de la gorge – tous des effets qui, selon la conclusion des auteurs, correspondaient à la FK et qui ne se sont pas produits significativement plus souvent dans les groupes de traitement actif que dans les groupes placebo⁽²²⁻²⁴⁾. Les réactions allergiques posent un risque potentiel pour les personnes exposées à l'aérosolisation des β -lactamines.

4. LÉVOFLOXACINE

Selon Elborn et ses collègues, la survenue d'effets indésirables en cours de traitement était comparable entre les patients traités par la SLI et ceux traités par la STI. La dysgueusie (altération du goût) est survenue plus fréquemment chez les sujets du groupe SLI, ce qui explique le taux plus élevé d'effets indésirables survenus en cours de traitement (au moins 5 % des sujets). De plus, les effets indésirables survenus en cours de traitement, autres que la dysgueusie, qui ont été rapportés par au moins 5 % plus de sujets du groupe SLI que du groupe TIS ont été la toux, l'augmentation des expectorations, l'hypersécrétion des sinus paranasaux et les céphalées sinusales. Les effets associés à l'administration par voie générale des fluoroquinolones, comme les nausées, l'arthralgie et la tendinite ont été peu fréquents⁽³⁰⁾.

De la même façon, dans l'étude menée par Flume et ses collègues, à l'exception de la dysgueusie qui a été rapportée dans le groupe SLI uniquement, les effets indésirables survenus en cours de traitement ont été qualitativement similaires entre le groupe SLI et le groupe placebo durant la période de traitement et l'étude en entier. Pendant la période de traitement, la dysgueusie a été rapportée par 35,2 % des patients sous SLI et par aucun patient du groupe placebo. Hormis les exacerbations de la maladie pulmonaire, les effets indésirables survenus le plus souvent en cours de traitement ont été la toux et l'augmentation des expectorations. Les effets indésirables survenus en cours de traitement ont mené à l'abandon de l'étude chez 1,8 % des sujets du groupe

SLI et 0,9 % du groupe placebo; ces effets ont été l'évolution de la maladie et la dysgueusie. Les effets associés à l'administration par voie générale des fluoroquinolones ont été peu courants dans cette étude également⁽²⁹⁾.

Ces études confirment les réactions indésirables qui figurent dans la monographie de Quinsair, dans laquelle la dysgueusie est l'effet indésirable le plus souvent rapporté, soit chez plus de 30 % des sujets⁽⁷⁸⁾.

5. RISQUE DE BRONCHOCONSTRICTION ASSOCIÉ AUX ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL

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

En 2002, Althman et ses collègues⁽⁷²⁾ ont évalué des patients FK qui présentaient une hyperactivité des voies respiratoires au moment des tests de spirométrie ou qui avaient des antécédents personnels ou familiaux d'asthme. Les chercheurs ont constaté que les deux groupes répondaient de manière différente à l'administration de 300 mg de tobramycine sans agent de conservation. Ils ont comparé les résultats obtenus à ceux de patients FK qui ne répondaient pas aux bronchodilatateurs et qui n'avaient pas d'antécédents personnels ou familiaux d'asthme. Dans ce dernier groupe à « faible risque », il s'est produit une chute de 12 ± 9 % du VEMS suivant l'inhalation de la préparation avec agent de conservation, mais seulement une baisse de 4 ± 5 % après l'inhalation de la préparation sans agent de conservation. Comme la dose de tobramycine administrée était assez différente, on en est venu à supposer que les différences étaient attribuables aux excipients non antibiotiques de la solution plutôt qu'à la molécule de tobramycine elle-même. Il est intéressant de savoir que chez les patients du groupe qu'on supposait exposé à un risque élevé de contracter un bronchospasme, la chute du VEMS a été identique pour les deux préparations, soit 17 ± 13 % pour la préparation intraveineuse et 16 ± 12 % pour la préparation sans agent de conservation. Dans tous les cas, le degré de bronchospasme a été inversé par l'administration de bronchodilatateurs avant ou après l'inhalation de tobramycine.

En ce qui a trait à la colimycine, le même groupe⁽⁷⁷⁾ a réalisé une étude de conception similaire pour comparer le degré de bronchospasme à la suite de l'inhalation d'une dose de charge de 75 mg de colimycine au degré de bronchospasme ultérieur à l'inhalation d'une solution saline placebo de même osmolarité. Chez les patients « à tendance asthmatique », on a constaté de nouveau une baisse accrue du VEMS après inhalation de colimycine par rapport au groupe placebo. Dans tous les cas, on a rapidement dissipé le bronchospasme par l'utilisation de bronchodilatateurs. Il semble que les agents de conservation présents dans les préparations de tobramycine jouent un rôle dans la bronchoconstriction, et que la colimycine elle-même peut provoquer une légère bronchoconstriction. Il faut cependant signaler que l'un des patients du groupe à « faible risque » a présenté une chute du VEMS de 44 % suivant l'inhalation de tobramycine sans agent de conservation, si bien qu'on peut conclure que le bronchospasme pourrait apparaître inopinément, peu importe la préparation et la présence ou l'absence du risque inhérent de présenter un bronchospasme. Par ailleurs, même si le risque de présenter un bronchospasme semble être relativement faible, il est préférable que la première dose d'antibiotique en aérosol soit administrée en milieu clinique, où l'on peut idéalement avoir recours à la spirométrie avant et après l'administration de l'antibiotique et où le personnel est en mesure de donner les soins appropriés advenant la survenue d'un effet indésirable.

La vancomycine pour inhalation a été associée à une gêne respiratoire lors d'une étude rétrospective ayant porté sur des patients porteurs de SARM de 1998 à 2008. Quand elle a été administrée à raison de 200 mg 4 f.p.j. pendant 5 jours avec un bronchodilatateur, un « petit » nombre de patients ont présenté une gêne respiratoire selon les auteurs de l'étude, et trois patients (16,6 %) n'ont pu terminer le cycle de traitement en entier⁽⁷⁹⁾. De plus, Dezube et ses collègues ont indiqué que la vancomycine pour inhalation a entraîné des symptômes de bronchospasme chez 28 % des sujets qui recevaient un médicament actif malgré un traitement préliminaire par l'albutérol⁽⁴³⁾.

Dans de nombreux établissements, le bronchospasme a été réduit au minimum en mélangeant les préparations d'antibiotiques intraveineux (p. ex. la tobramycine) avec du salbutamol. Le salbutamol ne modifie pas l'activité de la tobramycine⁽⁵⁷⁾, et l'agent de conservation contenu dans la Solution VENTOLIN pour respirateur, le chlorure de benzalkonium, pourrait réduire la tension de surface de la solution et améliorer ainsi le rendement du nébuliseur⁽⁸⁰⁾. L'ajout d'un bronchodilatateur n'est pas recommandé pour les préparations de tobramycine sans agent de conservation⁽⁸¹⁾. De plus, il est impossible de mélanger du salbutamol à la colimycine pour administration intraveineuse. En terminant, des rapports cliniques font état d'un lien entre une coinfection virale et une toux/un bronchospasme induits par la tobramycine par inhalation chez des patients qui autrement n'ont aucun problème avec ce médicament inhalé.

6. RISQUES POTENTIELS DES ANTIBIOTIQUES EN AÉROSOL POUR LES AUTRES PATIENTS, LES PROCHES ET LES TRAVAILLEURS DE LA SANTÉ

Le recours aux antibiotiques en aérosol soulève des inquiétudes quant à ses effets environnementaux, tant à domicile qu'à l'hôpital. Cela vaut surtout pour les préparations de tobramycine plus anciennes qui renferment des agents de conservation, car un bronchospasme pourrait survenir chez les personnes asthmatiques de l'entourage du patient, qu'il s'agisse de proches, d'amis ou de travailleurs de la santé. En outre, la possibilité que les bactéries présentes dans l'environnement et exposées à ces agents acquièrent une résistance et provoquent ultérieurement des infections problématiques existe. Il existe toutefois peu de données publiées pour étayer cette probabilité. À la connaissance des membres du comité, il n'existe aucun rapport publié faisant état d'une réaction anaphylactique causée par l'usage d'un antibiotique en aérosol à proximité, mais le comité recommande tout de même certaines précautions avec les préparations qui contiennent des agents de conservation.

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

SECTION VI. PRÉVENTION DES INFECTIONS – ENTRETIEN DU MATÉRIEL D'INHALOTHÉRAPIE

Les recommandations en matière de prévention des infections chez les patients FK visent à réduire l'acquisition d'agents potentiellement pathogènes provenant d'un autre patient, du milieu de soins ou du matériel d'inhalothérapie contaminés⁽⁸²⁾. La transmission d'agents pathogènes par le matériel d'inhalothérapie peut être attribuable au dispositif lui-même, ou à une transmission de patient à patient par l'entremise d'un dispositif contaminé.

Jusqu'à maintenant, on n'a publié aucun rapport à propos de patients FK qui auraient contracté des infections à la suite de l'utilisation de matériel d'inhalothérapie à domicile. Toutefois, plusieurs preuves circonstancielles donnent à penser que l'utilisation à domicile d'un appareil d'inhalothérapie contaminé peut jouer un rôle dans l'acquisition d'agents potentiellement pathogènes chez les patients atteints de FK⁽⁸³⁾. Plus récemment, Greenwood et ses collègues ont étudié la contamination d'un inhalateur de poudre sèche comparativement à un nébuliseur et ont indiqué que les dispositifs pour poudre sèche pourraient être associés à de plus faibles risques de contamination^(68,84). Certains des problèmes suivants en regard de la contamination des dispositifs ont été notés dans la littérature médicale :

- Les mauvaises techniques de nettoyage et la contamination par les bactéries pathogènes (p. ex. PA) des nébuliseurs utilisés à domicile ont été documentées⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾.
- Dans une étude de dépistage réalisée auprès de nouveau-nés, l'utilisation de médicaments en aérosol a été associée à l'acquisition précoce de PA⁽⁸⁹⁾.
- Le nettoyage et le séchage du matériel d'inhalothérapie à domicile après chaque traitement réduisent les risques d'acquies le CBC⁽⁹⁰⁾.
- Les enfants d'une même famille qui partagent le matériel d'inhalothérapie sont plus susceptibles de contracter le CBC⁽⁹¹⁾.
- L'eau du robinet peut contenir des mycobactéries non tuberculeuses, des champignons et des moisissures, et les genres *Pseudomonas* et *Aeromonas*. On peut contaminer un nébuliseur en le rinçant ou en l'emplissant avec de l'eau du robinet⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.
- De même, la flore oropharyngée peut contaminer le nébuliseur et être transmise aux voies respiratoires inférieures par l'entremise de l'aérosol.
- On a associé l'apparition d'une pneumonie chez des patients non atteints de FK à une contamination bactérienne par des fioles de médicaments multidoses en raison d'aérosols produits par des nébuliseurs en série ou portables de petit volume^(82, 83).

Par conséquent, le nettoyage et la désinfection du matériel d'inhalothérapie réutilisable, y compris les nébuliseurs utilisés à domicile, pourraient prévenir les infections chez les patients FK.

Il faut nettoyer et désinfecter les nébuliseurs utilisés à domicile en suivant les étapes que voici⁽⁹⁵⁾ :

- **Étape 1 : Nettoyage** – Il faut bien nettoyer tout le matériel avant la désinfection, afin de retirer tous les résidus organiques et non organiques. Des études expérimentales ont montré que l'eau chaude et le savon ont permis de se débarrasser de la plupart des bactéries qu'on avait inoculées expérimentalement dans les nébuliseurs⁽⁹¹⁾. Comme il est plus difficile de se débarrasser des matières séchées ou collées, la désinfection ou la stérilisation peuvent se révéler moins efficaces, ou même inefficaces, si le matériel n'est pas nettoyé auparavant^(96, 97).
- **Étape 2 : Désinfection** – Après le nettoyage, on peut désinfecter le nébuliseur (si le fabricant le permet) avec l'une des différentes méthodes décrites dans le **tableau 3**. L'acide acétique (vinaigre) détruit PA, mais son action

n'est pas efficace contre quelques bactéries Gram positif et quelques-unes Gram négatif; il n'est plus recommandé pour désinfecter les nébuliseurs^(98,99). L'eau de Javel n'est plus recommandée non plus, car une solution d'hypochlorite à 0,5 % n'a pas réussi à diminuer les agents pathogènes associés à la FK dans des nébuliseurs utilisés à domicile⁽¹⁰⁰⁾.

- **Étape 3 : Rinçage** - Après la désinfection, il faut rincer le matériel avec de l'eau stérile ou de l'eau adéquatement filtrée. À domicile, on peut stériliser l'eau en la faisant bouillir pendant cinq minutes. L'eau passée à travers un filtre de 0,2 micron pour retirer les bactéries est acceptable, mais un tel système de filtration n'est pas facilement accessible pour la maison et il doit être entretenu selon les recommandations du fabricant. Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'eau du robinet peut être contaminée par des agents potentiellement pathogènes. En outre, le CBC peut contaminer l'eau distillée au cours du processus de fabrication, étant donné que les règlements appliqués à la préparation d'eau distillée ne visent qu'à prévenir la contamination par des bactéries coliformes⁽¹⁰¹⁾.

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

MÉTHODE DE DÉSINFECTION*	DURÉE RECOMMANDÉE	REMARQUES**
<ul style="list-style-type: none"> ■ Plonger dans l'eau bouillante 	5 minutes	Si on plonge le matériel dans de l'eau bouillante, on peut omettre l'étape du rinçage.
OU		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Laver au lave-vaisselle au cycle standard 	La température doit être supérieure à 158 °F (70 °C) pendant 30 minutes.	Pour obtenir cette température, il peut être nécessaire de modifier le réglage du lave-vaisselle.
OU		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Placer dans un four à micro-ondes (2,45 GHz) 	5 minutes	
OU		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Stériliser à la vapeur⁽¹⁰²⁾ 	5 minutes	Au moins 5 minutes, sans dépasser 10 minutes, dans la chaleur humide à une température de 90 °C.

* Si le fabricant le permet

** L'immersion (stérilisation à froid) dans l'une des solutions suivantes peut être acceptable :

- alcool éthylique ou isopropylique concentré à 70-90 %
- peroxyde d'hydrogène à 3 %

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

- **Étape 4 : Séchage** - Laisser sécher le matériel à l'air après la désinfection afin de prévenir la croissance de microbes.
- **Étape 5 : Manipulation des fioles de médicaments** - Il faut toujours utiliser de préférence des fioles unidoses. Si les fioles multidoses sont les seules offertes, il convient de suivre les recommandations du fabricant pour préparer le médicament et pour manipuler et entreposer les fioles afin d'en éviter la contamination.

En résumé, les cliniques de FK doivent promouvoir l'utilisation de protocoles standardisés pour nettoyer, désinfecter et sécher le matériel d'inhalothérapie dont on se sert dans les milieux de soins de santé. Il faut également éduquer systématiquement et de façon régulière les patients et les proches sur l'entretien adéquat du matériel à domicile. Il faut nettoyer et désinfecter les nébuliseurs après chaque traitement.

SECTION VII. TRAITEMENT DES AGENTS PATHOGÈNES ÉMERGENTS

L'utilisation accrue des antibiotiques en aérosol chez les patients FK a entraîné une préoccupation supplémentaire en matière d'innocuité, soit la pression sélective sur les bactéries résistantes aux agents en aérosol⁽¹⁰³⁾. Les agents pathogènes visés sont notamment les micro-organismes Gram positif, comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les micro-organismes Gram négatif, comme le complexe *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, le genre *Achromobacter* ou d'autres bacilles Gram négatif ne fermentant pas le lactose (p. ex. *Pseudomonas* autre que *Pseudomonas aeruginosa*), les moisissures, comme les genres *Aspergillus* ou *Scedosporium*, ou les mycobactéries non tuberculeuses.

Dans une étude de 24 semaines sur la STI réalisée aux États-Unis, les chercheurs ont évalué la proportion relative d'agents pathogènes émergents pendant le traitement, soit des micro-organismes intrinsèquement résistants, isolés dans le groupe traité par la tobramycine comparativement au groupe placebo. Les chercheurs ont évalué l'isolation intermittente (définie comme l'isolation d'un micro-organisme au moins une fois au cours de la période allant de la semaine 2 à la semaine 24) par rapport à l'isolation persistante (définie comme l'isolation aux semaines 16, 20 et 24) des micro-organismes émergents. Fait intéressant, on a constaté une isolation intermittente de *Stenotrophomonas maltophilia* chez davantage de sujets du groupe placebo que dans le groupe traité par la tobramycine (**Tableau 4**). L'analyse additionnelle d'un sous-groupe de sujets ayant des cultures positives pour *Stenotrophomonas maltophilia* a montré que l'administration d'une quinolone par voie orale (RRI de 2,7; IC à 95 %, de 1,5 à 5,1, $p \leq 0,01$) et l'isolement de *Stenotrophomonas maltophilia* avant le traitement (RRI de 8,8; IC à 95 %, de 14,4 à 17,1, $p \leq 0,01$), mais non pas le groupe de traitement assigné (RRI de 1,02; IC à 95 %, de 0,6 à 1,7, $p = 0,95$), étaient des variables prédictives de l'isolement de *Stenotrophomonas maltophilia* au cours de l'essai sur la STI⁽¹⁰⁵⁾. Le genre *Aspergillus* a été plus souvent isolé chez les sujets traités par la tobramycine par inhalation que chez ceux qui recevaient le placebo (**Tableau 4**). Cependant, on n'a pas signalé de cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique ou de pneumonie à *Aspergillus*.

Tableau 4 : Agents pathogènes émergents au cours de l'essai sur la STI

AGENT PATHOGÈNE	TOBRAMYCINE	PLACEBO
CBC*	0,8 % (2/258)	4,8 % (3/262)
<i>S. maltophilia</i> *	15,8 % (41/258)	22,1 % (58/262)
Genre <i>Achromobacter</i> *	7,8 % (20/258)	9,5 % (25/262)
Genre <i>Aspergillus</i> **	21,9 % (43/196)	10,4 % (20/193)

* Intermittent et persistant

** $p \leq 0,01$

Pendant les 4 semaines d'une étude réalisée au Royaume-Uni pour comparer la tobramycine et la colimycine par inhalation, on n'a pas observé d'émergence de micro-organismes Gram négatif dans aucun des groupes étudiés⁽²⁷⁾. Toutefois, le genre *Aspergillus* a été isolé un peu plus souvent, mais les résultats ont été semblables à ceux notés dans l'essai réalisé aux États-Unis, et on n'a constaté aucune augmentation associée des cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique. En outre, des essais antérieurs ayant évalué l'innocuité et l'efficacité de l'aztréonam par inhalation contre l'infection à PA n'ont révélé aucune variation de la sensibilité de PA à l'aztréonam; deux de ces études n'ont rapporté aucune sélection de micro-organismes résistants aux antibiotiques^(23, 24).

En résumé, l'infection par des micro-organismes résistants aux antibiotiques ne semble pas avoir été fréquente lors des essais cliniques réalisés sur les antibiotiques en aérosol, et rien n'indique qu'elle est associée à l'aggravation de l'état clinique. Cependant, les études menées jusqu'à maintenant ont été relativement de courte durée.

SECTION VIII. ORIENTATIONS FUTURES

Bien que de nombreux antibiotiques soient prescrits de manière non conforme à leur libellé comme traitements par inhalation, les seuls antibiotiques homologués pour cette voie d'administration chez les patients atteints de FK aux États-Unis et au Canada sont la tobramycine, l'aztréonam et la lévofloxacine. Il arrive que des patients ne tolèrent pas ces schémas thérapeutiques ou qu'ils connaissent une détérioration de leur état clinique malgré le recours à de tels traitements. Étant donné que des études continuent d'émerger sur les nouveaux antibiotiques et les préparations pour inhalation, d'autres options thérapeutiques pourraient être offertes pour traiter les infections des voies respiratoires chez les personnes FK. Par le passé, les antibiotiques par inhalation ont été utilisés et évalués principalement pour le traitement des infections causées par PA, mais de récentes percées ont porté sur SARM ou, plus rarement, sur le CBC. *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* demeurent les agents pathogènes le plus souvent rencontrés, néanmoins d'autres micro-organismes comme le CBC, le genre *Achromobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* et les mycobactéries non tuberculeuses sont fréquentes et peuvent alourdir le fardeau de la maladie⁽¹⁰⁶⁾. Il n'existe à ce jour aucun traitement suppressif efficace approuvé pour un usage à long terme contre les infections pulmonaires par ces micro-organismes chez les personnes fibro-kystiques.

Les associations d'antibiotiques pour inhalation sont un domaine prometteur de recherche, car elles pourraient permettre d'atteindre une synergie antimicrobienne tout en réduisant l'exposition aux médicaments. Par exemple, les associations à base de tobramycine auraient l'avantage de nécessiter une plus petite dose de tobramycine que cet agent pris en monothérapie. Par contre, à l'exception de l'association fosfomycine-tobramycine pour inhalation décrite plus tôt⁽²⁵⁾, les associations en sont encore aux phases expérimentales, et on ne dispose d'aucunes données montrant leur efficacité contre les infections des voies respiratoires chez les personnes FK.

RECOMMANDATIONS

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

1. On recommande le recours à la STI ou à la TII chez les enfants et les adultes atteints de FK qui présentent une infection à PA d'apparition précoce ou une nouvelle infection par cet agent. La décision doit être prise au cas par cas (Catégorie A; Classe I).
2. On peut envisager la STI comme traitement de suppression durable chez les personnes atteintes de FK infectées par PA. La décision doit être prise au cas par cas (Catégorie A; Classe I).
3. La PTI doit être envisagée en tant qu'option de rechange à la STI chez les personnes fibro-kystiques infectées par PA qui peuvent utiliser le dispositif et qui le tolèrent, en vue d'un traitement de suppression durable. La décision doit être prise au cas par cas (Catégorie A; Classe I).
4. L'aztréonam, la colimycine, l'amikacine et la lévofloxacine (chez les adultes) peuvent être envisagés comme options de rechange chez les personnes atteintes de FK infectées par PA en vue d'un traitement de suppression durable (Catégorie A; Classe I).
5. Les stratégies possibles d'éradication des infections à PA d'apparition précoce ou des nouvelles infections par cet agent incluent le recours à l'aztréonam (Catégorie A; Classe II).
6. Il est préférable d'utiliser des appareils d'administration hautement efficaces (comme ceux à respiration améliorée ou activés par la respiration) pour réduire le temps de traitement et accroître le dépôt pulmonaire. Les appareils utilisant une technologie à membrane vibratoire doivent être utilisés avec prudence, selon les directives du fabricant (Catégorie A; Classe II).
7. L'équipe de soins de la FK doit éduquer les patients systématiquement et de façon régulière au sujet des méthodes adéquates de nettoyage, de désinfection et de séchage à l'air de leur nébuliseur. Le respect de ces recommandations doit faire l'objet d'un suivi. Les nébuliseurs ne doivent pas être utilisés par plus d'une personne. Les nébuliseurs à usage unique ne doivent jamais être réutilisés (Catégorie B; Classe II).
8. En cas de données cliniques ou de résultats de laboratoire probants de bronchospasme induit par les antibiotiques, il est possible d'envisager un traitement préalable par un bronchodilatateur bêta-2 ou un traitement concomitant par le salbutamol (Catégorie A; Classe I).
9. Les personnes qui reçoivent la première dose de tout antibiotique en aérosol doivent être surveillées en milieu clinique en raison du risque de bronchospasme. Il faut envisager l'évaluation de la fonction pulmonaire (spirométrie) avant et après la première dose de traitement, en particulier chez les personnes dont la fonction pulmonaire est faible (Catégorie B; Classe II).
10. La surveillance régulière des taux sériques d'antibiotiques par inhalation chez les patients ayant une fonction rénale normale n'est pas indiquée (Catégorie A; Classe I).
11. La surveillance régulière de l'ototoxicité chez les patients sous antibiothérapie par inhalation n'est pas indiquée. Cette recommandation ne s'applique pas aux aminosides intraveineux (Catégorie A; Classe I).
12. On peut envisager de surveiller les taux sériques dans certains cas, comme en cas de grossesse, de diabète ou de maladie rénale (Catégorie C; Classe III).

Annexe I – Méthode de classement fondée sur des données probantes

Les recommandations formulées dans le présent protocole ont été classées en cinq catégories (de A à E) pour déterminer la valeur des données probantes, qu'elles soient en faveur ou non d'une recommandation, et en trois classes (de I à III) pour décrire la qualité des études sur lesquelles sont basées les recommandations (**tableau 1**). Cette méthode de classement s'appuie sur des directives publiées au préalable en vue de définir les lignes directrices de pratique clinique. La modification suivante a été apportée à la présente méthode de classement : dans la catégorie C, le terme « insuffisance » remplace le terme « faible ».

La description de la valeur de chaque recommandation et la détermination de la qualité des données probantes sur lesquelles la recommandation est fondée aideront le lecteur à appliquer les recommandations en fonction de chaque patient.

Tableau 1
Valeur et qualité des données probantes à l'appui des recommandations

CATÉGORIES POUR ÉVALUER LA VALEUR DE CHAQUE RECOMMANDATION	
CATÉGORIE	DÉFINITION
A	Bonnes données probantes à l'appui d'une recommandation
B	Données probantes modérées à l'appui d'une recommandation
C	Insuffisance de données probantes pour appuyer ou rejeter une recommandation

CATÉGORIES POUR ÉVALUER LA QUALITÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR LESQUELLES SE FONDENT LES RECOMMANDATIONS	
CLASSE	DÉFINITION
I	Données probantes tirées d'au moins un essai à répartition aléatoire et contrôlé, mené adéquatement
II	Données probantes tirées d'au moins un essai clinique bien conçu, mené sans répartition aléatoire; d'études de cohortes ou cas-témoin, menées de préférence dans plus d'un établissement; d'analyses de séries chronologiques multiples ou de résultats remarquables obtenus à la suite d'expériences non contrôlées
III	Les données probantes sont basées sur l'opinion d'autorités reconnues à partir de l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts

Annexe II – Compresseurs

Les patients qui ont reçu une ordonnance de médicaments pour inhalation par nébuliseur – ou leurs proches – devraient consulter un physiothérapeute ou un inhalothérapeute. Au moment de choisir un compresseur, il faut tenir compte de la fréquence quotidienne d'administration des médicaments et arrêter son choix sur un appareil durable, fiable et qui permettra d'administrer les traitements dans le délai voulu. Les compresseurs portatifs qui fonctionnent avec une pile ont un débit plus faible, et donc augmenteront le temps du traitement, et s'accompagnent d'une moins longue garantie. On ne devrait utiliser ces appareils qu'à court terme, par exemple pour le camping quand l'accès aux prises de courant peut être difficile ou alors lors d'un voyage dans un pays où la tension diffère de celle du Canada.

Le compresseur PARI Vios Pro est fabriqué par la même entreprise que les nébuliseurs à respiration améliorée PARI jet et est doté d'un compartiment où l'on peut déposer le nébuliseur pendant la préparation du traitement. Le filtre se trouve devant l'appareil et doit être changé tous les 6 mois avec un usage régulier.

Le compresseur DeVilbiss Pulmo-Aide est plus lourd et plus gros, mais il s'agit d'un appareil fiable et durable qui existe depuis des décennies. C'est l'appareil qui a été utilisé lors des essais de longue durée sur TOBI.

1. Rendement des compresseurs

DeVilbiss Pulmo-Aide

Pression maximale – 30 psi ou +
Débit maximal – 9 l/min
Pression d'utilisation – 12 à 18 psi
Débit d'utilisation avec les nébuliseurs
DeVilbiss – 5,5 l/min
Alimentation – 115 V c.a., 60 Hz, 1,3 A
Puissance – 90 W
Poids – 7,1 lb
Garantie – 5 ans

PARI Vios Pro

Pression maximale – 46 psi
Débit maximal – 10 l/min
Pression d'utilisation – 23,2 psi (1,6 bar)
Débit d'utilisation avec les nébuliseurs PARI – 5,1 l/min
Alimentation – 120 V c.a., 60 Hz, 1,5 A
Puissance – 80 W (à 23,2 psi)
Poids – 4 lb
Garantie – 5 ans

Si le patient prévoit acheter un modèle différent de compresseur, il convient d'évaluer les caractéristiques de l'appareil afin de s'assurer qu'elles sont comparables à celles des modèles présentés ci-dessus. L'utilisation des nébuliseurs avec différents compresseurs peut modifier le débit de la nébulisation, qui n'est pas toujours facile à mesurer. La pression maximale (sans débit) et le débit maximal (sans nébuliseur) sont de moindre importance.

2. Fournisseurs de matériel médical

Bon nombre de fournisseurs de matériel médical offrent des compresseurs. Il faut aider la personne atteinte de FK à trouver un fournisseur à proximité de son domicile ou de son lieu de travail pour qu'elle puisse facilement s'approvisionner en matériel.

3. Aide financière

Chaque province possède son propre programme d'aide à l'achat d'un compresseur médical. Le physiothérapeute ou l'inhalothérapeute peuvent aider le patient ou ses proches à déterminer leur admissibilité à un tel programme et à remplir les formulaires requis. De nombreux régimes privés d'assurance remboursent l'achat d'un compresseur, mais il peut être nécessaire de fournir une ordonnance du médecin au moment de présenter la demande.

Annexe III – Sommaire des produits cités dans le protocole

INGRÉDIENT ACTIF	PRODUIT(S)	POSOLOGIE	REMARQUES
Tobramycine	Tobramycine intraveineuse administrée par inhalation (TII)	80 à 160 mg, 2 f.p.j.	Sandoz : tobramycine sans agent de conservation * La dose de 160 mg est parfois utilisée en clinique, mais n'a pas fait l'objet d'études officielles.
	Solution de tobramycine pour inhalation (STI)	300 mg, 2 f.p.j.	Médicament de marque et versions génériques. Novartis : TOBI ^{MD} Sandoz : Solution de tobramycine pour inhalation Teva : Solution de tobramycine pour inhalation
	Poudre de tobramycine pour inhalation (PTI)	112 mg, 2 f.p.j.	Médicament de marque seulement. Novartis : TOBI ^{MD} Podhaler ^{MD} 4 capsules à 28 mg
Aztréonam	Solution d'aztréonam pour inhalation (SAI)	75 mg, 3 f.p.j.	Médicament de marque seulement. Cayston ^{MD}
Colistiméthate	Solution de colistine intraveineuse	75 mg, 2 f.p.j.	Générique offert par SteriMax : colistiméthate pour injection
	Poudre sèche de colistiméthate sodique pour inhalation	1 662 500 UI, 2 f.p.j.	Pas encore sur le marché canadien. Colobreathe [®] DPI 1 capsule à 125 mg
Lévofloxacine	Solution de lévofloxacine pour inhalation (SLI)	240 mg, 2 f.p.j.	Médicament de marque seulement. Quinsair ^{MD}
Vancomycine	Vancomycine intraveineuse administrée par inhalation	250 mg, 2 f.p.j.	Des versions génériques existent.
	Poudre de vancomycine pour inhalation	30 mg, 2 f.p.j.	Pas encore sur le marché canadien. Médicament de marque seulement. AeroVanc TM
Fosfomycine-tobramycine	Solution de fosfomycine-tobramycine pour inhalation (FTI)	80/20 mg- 160/40 mg, 2 f.p.j.	Pas encore sur le marché canadien.
Amikacine	Amikacine liposomale en suspension pour inhalation (ALSI)	590 mg, 1 f.p.j.	Arikayce [®] Pas encore sur le marché canadien.

Des renseignements au sujet du remboursement des médicaments, par province, sont affichés sur le site Web de Fibrose kystique Canada.

RÉFÉRENCES

1. Hoiby N. Hemophilus influenzae, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas cepacia*, and *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1988;94(2 Suppl):97S-103S.
2. Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, Vertzyas CC, Henry RL. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):904-10.
3. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*. 2005;293(5):581-8.
4. Weber A, Smith A, Williams-Warren J, Ramsey B, Covert DS. Nebulizer delivery of tobramycin to the lower respiratory tract. *Pediatr Pulmonol*. 1994;17(5):331-9.
5. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985;1(8433):865.
6. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet*. 1991;338(8769):725-6.
7. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Doring G, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):88-92.
8. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):841-9.
9. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G, Group ES. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010;65(4):286-91.
10. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, Asherova I, Alon N, Maykut R, et al. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros*. 2019;18(1):78-85.
11. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(9):847-56.
12. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G, et al. Azithromycin for Early *Pseudomonas* Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1177-87.
13. Tiddens HA, De Boeck K, Clancy JP, Fayon M, H GMA, 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;14(1):111-9.
14. MacLusky IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 1989;7(1):42-8.
15. Steinkamp G, Tummler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Doring G, et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1989;6(2):91-8.
16. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1740-6.
17. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23-30.
18. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121(1):55-63.
19. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(4):314-20.
20. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, Chiron R, Higgins M, Brockhaus F, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10(1):54-61.

21. Konstan MW, Geller DE, Minic P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(3):230-8.
22. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8.
23. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-32.
24. Flume PA, Clancy JP, Retsch-Bogart GZ, Tullis DE, Bresnik M, Derchak PA, et al. Continuous alternating inhaled antibiotics for chronic pseudomonal infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):809-15.
25. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKeivitt M, et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):171-8.
26. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 1987;19(6):831-8.
27. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20(3):658-64.
28. Schuster A, Haliburn C, Doring G, Goldman MH, Freedom Study G. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax*. 2013;68(4):344-50.
29. Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, Dudley MN, Loutit JS, Bell SC, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2016;15(4):495-502.
30. Stuart Elborn J, Geller DE, Conrad D, Aaron SD, Smyth AR, Fischer R, et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2015;14(4):507-14.
31. Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, Billings J, Fustik S, Goss CH, et al. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax*. 2013;68(9):818-25.
32. Bilton D, Pressler T, Fajac I, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019.
33. Aksamit T, De Soyza A, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).
34. De Soyza A, Aksamit T, Bandel TJ, Criollo M, Elborn JS, Operschall E, et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51(1).
35. Dorkin HL, Staab D, Operschall E, Alder J, Criollo M. Ciprofloxacin DPI: a randomised, placebo-controlled, phase IIb efficacy and safety study on cystic fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000100.
36. Stephens D, Garey N, Isles A, Levison H, Gold R. Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2(3):209-11.
37. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15.
38. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S, Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1987;111(4):599-605.
39. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV₁ decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):814-21.
40. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, et al. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(6):513-8.

41. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386-92.
42. Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72(4):318-26.
43. Dezube R, Jennings MT, Rykiel M, Diener-West M, Boyle MP, Chmiel JF, et al. Eradication of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(3):357-63.
44. P F. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of AeroVanc for the Treatment of Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Lung Infection in Cystic Fibrosis Patients. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03181932?term=NCT03181932>.
45. Tullis DE, Burns JL, Retsch-Bogart GZ, Bresnik M, Henig NR, Lewis SA, et al. Inhaled aztreonam for chronic *Burkholderia* infection in cystic fibrosis: a placebo-controlled trial. *J Cyst Fibros*. 2014;13(3):296-305.
46. Waters V, Yau Y, Beaudoin T, Wettlaufer J, Tom SK, McDonald N, et al. Pilot trial of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients with chronic *Burkholderia cepacia* complex infection. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):492-5.
47. Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, Burns JL, Stapp JR, Clausen CR, et al. Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(12):2877-80.
48. Jo JT, Brinkman FS, Hancock RE. Aminoglycoside efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: involvement of novel outer membrane proteins. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(3):1101-11.
49. Hoiby N, Krogh Johansen H, Moser C, Song Z, Ciofu O, Kharazmi A. *Pseudomonas aeruginosa* and the in vitro and in vivo biofilm mode of growth. *Microbes Infect*. 2001;3(1):23-35.
50. Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001;9(1):34-9.
51. PR Murray EB, JH Jorgensen, MA Pfaller, RH Tenover. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press; 2003.
52. CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Edition.
53. Hodson ME, Gallagher CG. New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002;1(Suppl 2):199-202.
54. Burns JL SJ, Loflandt D, Aztreonam Inhalation Phase II Study Group. Microbiology results from a phase 2 clinical study of aztreonam lysinate for inhalation: a new inhaled antibiotic to treat CF patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Cystic Fibrosis*. S34-S58.
55. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(12):2185-91.
56. Leung K, Louca E, Coates AL. Comparison of breath-enhanced to breath-actuated nebulizers for rate, consistency, and efficiency. *Chest*. 2004;126(5):1619-27.
57. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, Kelemen S, Thibert R, MacDonald J, et al. The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest*. 1997;111(5):1206-12.
58. Coates AL, MacNeish CF, Lands LC, Meisner D, Kelemen S, Vadas EB. A comparison of the availability of tobramycin for inhalation from vented vs unvented nebulizers. *Chest*. 1998;113(4):951-6.
59. Coates AL, Green M, Leung K, Chan J, Ribeiro N, Ratjen F, et al. A comparison of amount and speed of deposition between the PARI LC STAR(R) jet nebulizer and an investigational eFlow(R) nebulizer. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011;24(3):157-63.
60. Thuilliez C LM, Morello R, Duhamel JF, Brouard J. . Effect on quality of life and treatment adherence of nebulisation's duration in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7((Suppl 2):S67).
61. Agent P, Parrott H. Inhaled therapy in cystic fibrosis: agents, devices and regimens. *Breathe (Sheff)*. 2015;11(2):110-8.
62. Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(6):1445-9.

63. Coates AL, Dinh L, MacNeish CF, Rollin T, Gagnon S, Ho SL, et al. Accounting for radioactivity before and after nebulization of tobramycin to insure accuracy of quantification of lung deposition. *J Aerosol Med.* 2000;13(3):169-78.
64. Ho SL, Kwong WT, O'Drowsky L, Coates AL. Evaluation of four breath-enhanced nebulizers for home use. *J Aerosol Med.* 2001;14(4):467-75.
65. Katz SL, Ho SL, Coates AL. Nebulizer choice for inhaled colistin treatment in cystic fibrosis. *Chest.* 2001;119(1):250-5.
66. Geller DE, Weers J, Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2011;24(4):175-82.
67. Harrison MJ, McCarthy M, Fleming C, Hickey C, Shortt C, Eustace JA, et al. Inhaled versus nebulised tobramycin: a real world comparison in adult cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):692-8.
68. Greenwood JSC SU, Nash EF, et al. Microbial contamination profile of TOBI Podhaler versus nebulizers used in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection: a real-world study. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: S315.
69. Janssens HM, de Jongste JC, Fokkens WJ, Robben SG, Wouters K, Tiddens HA. The Sophia Anatomical Infant Nose-Throat (Saint) model: a valuable tool to study aerosol deposition in infants. *J Aerosol Med.* 2001;14(4):433-41.
70. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;122(1):219-26.
71. Coates AL, MacNeish CF, Allen PD, Ho SL, Lands LC. Do sinusoidal models of respiration accurately reflect the respiratory events of patients breathing on nebulizers? *J Aerosol Med.* 1999;12(4):265-73.
72. Althman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey M, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest.* 2002;122(3):930-4.
73. Rosenfeld M, Gibson R, McNamara S, Emerson J, McCoyd KS, Shell R, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001;139(4):572-7.
74. Eisenberg J, Pepe M, Williams-Warren J, Vasiliev M, Montgomery AB, Smith AL, et al. A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. Aerosolized Tobramycin Study Group. *Chest.* 1997;111(4):955-62.
75. Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest.* 2001;120(3 Suppl):107S-13S.
76. Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(5):375-7.
77. Althman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L, Louca E, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;127(2):522-9.
78. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044408.PDF.
79. Doe SJ, McSorley A, Isalska B, Kearns AM, Bright-Thomas R, Brennan AL, et al. Patient segregation and aggressive antibiotic eradication therapy can control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at large cystic fibrosis centres. *J Cyst Fibros.* 2010;9(2):104-9.
80. MacNeish CF, Meisner D, Thibert R, Kelemen S, Vadas EB, Coates AL. A comparison of pulmonary availability between Ventolin (albuterol) nebules and Ventolin (albuterol) Respirator Solution. *Chest.* 1997;111(1):204-8.
81. Campbell PW, 3rd, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1999;116(3):775-88.
82. Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control P. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Am J Infect Control.* 2003;31(3 Suppl):S1-62.
83. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):57-71.
84. Greenwood J, Schwarz C, Sommerwerck U, Nash EF, Tamm M, Cao W, et al. Ease of use of tobramycin inhalation powder compared with nebulized tobramycin and colistimethate sodium: a crossover study in cystic fibrosis patients with pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(7):249-60.

85. Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, Duncan-Skingle F, Hoffman PN, Hodson ME, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of *Burkholderia cepacia* and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):584-7.
86. Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, Nystrom B. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect.* 1997;36(3):201-7.
87. Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, Perlman R, Bannatyne R, Gold R, et al. *Pseudomonas* species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. *J Pediatr.* 1987;111(2):212-6.
88. Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD, Krzewinski J, Burns JL. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? *J Hosp Infect.* 2001;49(3):229-30.
89. Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(2):81-8.
90. Walsh NM, Casano AA, Manangan LP, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR. Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2002;141(4):512-7.
91. Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, White JW, Hardy KA, Gilligan PH, et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr.* 1985;107(3):382-7.
92. Carson LA, Favero MS, Bond WW, Petersen NJ. Morphological, biochemical, and growth characteristics of *Pseudomonas cepacia* from distilled water. *Appl Microbiol.* 1973;25(3):476-83.
93. Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ. *Pseudomonas aeruginosa*: growth in distilled water from hospitals. *Science.* 1971;173(3999):836-8.
94. Hoffmann KK, Weber DJ, Rutala WA. Pseudoepidemic of *Rhodotorula rubra* in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1989;10(11):511-4.
95. <https://www.cysticfibrosis.ca/downloads/CleaningNebulizerandAirwayClearanceEquipment.pdf>.
96. Best M, Sattar SA, Springthorpe VS, Kennedy ME. Comparative mycobactericidal efficacy of chemical disinfectants in suspension and carrier tests. *Appl Environ Microbiol.* 1988;54(11):2856-8.
97. Merritt K, Hitchins VM, Brown SA. Safety and cleaning of medical materials and devices. *J Biomed Mater Res.* 2000;53(2):131-6.
98. Karapinar M, Gonul SA. Effects of sodium bicarbonate, vinegar, acetic and citric acids on growth and survival of *Yersinia enterocolitica*. *Int J Food Microbiol.* 1992;16(4):343-7.
99. Rutala WA, Barbee SL, Aguiar NC, Sobsey MD, Weber DJ. Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(1):33-8.
100. Reychler G, Leonard A, Van Ossel C, Godding V, Gigi J, Simon A, et al. Impact of hypochlorite-based disinfection on bacterial contamination of cystic fibrosis patients' home-nebulisers. *J Hosp Infect.* 2009;72(4):351-7.
101. Mangram A, Jarvis WR. Nosocomial *Burkholderia cepacia* outbreaks and pseudo-outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996;17(11):718-20.
102. Towle D, Callan DA, Farrel PA, Egan ME, Murray TS. Baby bottle steam sterilizers disinfect home nebulizers inoculated with bacterial respiratory pathogens. *J Cyst Fibros.* 2013;12(5):512-6.
103. Prober CG, Walson PD, Jones J. Technical report: precautions regarding the use of aerosolized antibiotics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Drugs. *Pediatrics.* 2000;106(6):E89.
104. Burns JL, Van Daltsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 1999;179(5):1190-6.
105. Graff GR, Burns JL. Factors affecting the incidence of *Stenotrophomonas maltophilia* isolation in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;121(6):1754-60.
106. Fibrose kystique Canada - Rapport de données annuel 2018 du Registre canadien sur la fibrose kystique.

Juin 2020; révision requise dans trois ans.

Fibrose kystique Canada

2323, rue Yonge, bureau 800

Toronto (Ontario) M4P 2C9

Téléphone : 1 800 378-2233 ou 416 485-9149

Télécopieur : 416 485-5707

www.fibrosekystique.ca



TOUJOURS
PLUS LOIN