Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2020 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 4 décembre 2020 à POITIERS

par Mademoiselle GODON Camille
Née le 20 février 1992

La nébulisation des anti-infectieux

dans le traitement des infections pulmonaires

Composition du jury :

Président : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (HDR), Toxicologie

Membres : Madame CHARVET Caroline, Maître de conférences, Physiologie
Madame GABORIAUD Coralie, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame le Professeur MARCHAND Sandrine, PU – PH, Pharmacocinétique

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Aux membres du jury,

A **Madame le Professeur Sandrine Marchand**, directrice de cette thèse, pour avoir encadrer ce travail. Merci d'avoir accepté de me recevoir dans votre laboratoire pour mon stage d'initiation à la recherche, point de départ de cette thèse. Merci également pour vos enseignements, vos conseils et votre soutien durant mes études.

A **Madame Stéphanie Pain**, présidente du jury, pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A **Madame Caroline Charvet**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A **Coralie Gaboriaud**, pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon stage de 6e année. Je remercie également toute l'équipe de la Pharmacie de la Gibauderie pour l'accueil qui m'a été fait pour ce stage, tous les précieux enseignements qui m'ont permis d'être le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A ma famille,

A **Papa, Maman et Bertille** pour votre douceur, soutien et votre amour inconditionnels. Merci de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, d'avoir cru en moi, souvent plus que moi, de m'avoir transmis cette force et ces valeurs. Merci pour votre aide tout au long de mes études et pour vos relectures de cette thèse. Merci d'être toujours près de moi, de prendre soin de moi comme vous le faites. Je ne trouve pas les mots à la hauteur de ma reconnaissance. Je vous aime.

A **mes Grands Parents**, pour votre soutien et votre amour inestimable.

Grand – Père Michel et Grand – Mère Arlette, merci d'être si présents depuis le début de mes études, merci pour votre soutien sans faille.

Grand – Mère Janine, tu ne peux imaginer à quel point je suis fière que tu m'aies vue honorer notre marché jusqu'au bout. Une douce pensée pour **Grand – Père Pierre**.

A **ma famille**, qui a suivi de plus ou moins loin ces longues années d'étude.

A mes chers amis,

Pauline G., dire que depuis plus de dix ans, je t'ai à mes côtés, et que nos parcours sont beaux. On a troqué le Garden Ice pour le V&B, mais les moments passés avec toi sont toujours aussi doux. Je souhaite à tout le monde d'avoir cette amie, qui est toujours près de moi, même de loin.

Aurélie, merci pour tes soins et ta présence dans les mauvaises passes, et ces merveilleux souvenirs dans les périodes plus difficiles. Merci ton accueil et tes petits spots paradisiaques, ton rire si communicatif, merci d'être toi et d'être dans ma vie depuis ces longues années.

Valentine, à ces heures entières à refaire le monde, à se motiver pour réviser, se remonter le moral, tous ces « Non mais tu vas tellement rigoler » suivi d'un « mais nooooon !!! ». Merci pour tous ces bons petits plats et ces gâteaux merveilleux pour mes anniversaires. Merci pour tous ces moments, ces petites attentions qui ont rendu le quotidien bien plus doux.

Pauline T., Petit oiseau de la colle à bois, à tous ces fous rires, ces discussions sans fin, et ces gratouilles dans les cheveux pendant mes siestes à la BU. Et un grand merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse.

Cloé, à ces fous rires que je ne compte même plus. S'il te plait, garde ta twingo magique le plus longtemps possible et continues de nous régaler avec tes aventures.

Calypso, tu imagines tout ce qu'on aurait loupé si on n'avait pas été en TP ensemble ? « Bon vas - y, fais la vaisselle, je finis le compte rendu ». A toutes ces soirées embuscade si drôles !

Ce que je garderai en mémoire, avec vous toutes, aura été le nombre d'heure à réviser, ou tenter de réviser ensemble du moins. On saluera nos efforts pour ne surtout pas refaire comme le semestre précédent, mais finalement refaire toujours la même chose. Toutes les pauses chez Stéphane et René, les gouters, les verres, les soirées. A nos discussions, potins, fous rires. A nous tout simplement. Team Pitch Perfect pour longtemps encore je l'espère !

Erol, quelle chance que m'aies adoptée en PH2! A toutes ces soirées, ces restaus, ces apéros comté – saucisson – lambrusco. A tous ces fous rires, ces soirées folles et ces discussions. Et j'ai failli oublier … Hi Ken !

Marine et Audrey, mes meilleures tricheuses ! A nos soirées jeux, nos scénarii, et nos fous rires ! J'espère que vous prenez grand soin de notre Code Name.

Asma, à toutes ces heures à papoter, refaire le monde, tenter de contenir nos angoisses et échanger nos tips pour nous aider. Qui aurait prédit notre parcours au début de nos études ? Certainement pas nous, et finalement, nous avons fini par trouver notre voie du bonheur. Et c'est le plus important. A toutes nos ventes de crèmes solaires !!

Et merci à toutes les personnes présentes au cours de ces années, pour les avoir rendus plus belles encore.

Et pour finir, **Romain**, merci pour ton soutien et ton aide. Merci d'être à mes côtés. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

Table des matières

Liste des abréviations 10

Liste des figures 12

Liste des tableaux 13

Liste des annexes 14

Introduction 15

I. Système pulmonaire 17

A. Physiologie pulmonaire 17

B. Anatomie fonctionnelle 19

C. Mécanismes de défense au niveau pulmonaire 22

1. Barrières anatomiques et mécaniques 22
2. Réponse immunitaire 25

II. Infections respiratoires 26

A. Bronchite aiguë chronique 27

1. Épidémiologie 27
2. Physiopathologie 28
3. Prise en charge 28

B. Pneumonie aiguë communautaire (PAC) 29

1. Épidémiologie 29
2. Physiopathologie 30
3. Prise en charge 31

a. Choix de l'antibiotique dans les formes non graves 32

(1) Pneumocoque 32

- Bêta-lactamines 32
- Macrolides 32
- Fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP) 33

(2) Bactéries atypiques 33
b. Stratégie de prise en charge d'une PAC 34
c. Traitements associés 36
4. Prévention des PAC 36
a. Vaccination anti-pneumococcique 36
b. Vaccination anti-grippale 37
C. Pneumonie nosocomiale 38
D. Pneumonie de l'immunodéprimé 38
E. Bronchopneumopathie chronique obstructive 40
1. Physiopathologie 40
2. Exacerbation aiguë de la BPCO 41
3. Prise en charge 42
F. Mucoviscidose 43
1. Physiopathologie 43
2. Prise en charge des infections pulmonaires 45
a. *Haemophilus influenzae* 45
b. *Staphylococcus aureus* 46
c. *Pseudomonas aeruginosa* 49
(1) Primocolonisation 49
(2) Infection chronique 49
G. Infection à SARS-CoV-2 (COVID-19) 52
1. Physiopathologie 52
2. Manifestations cliniques 53

III. Antibiotiques : pharmacologie et administration 54
A. Choix de l'antibiotique 56
1. Agent pathogène 56
2. Pharmacologie du médicament 56
3. Physiologie du patient 57
B. Mode d'administration des médicaments 58
1. Voie orale 58
2. Voie intraveineuse 59

3. Voie nébulisée 59
a. Inhalateurs de poudre sèche 60
b. Aérosols doseurs 61
c. Nébuliseurs 63
(1) Générateurs 63
• Générateur pneumatique 63
• Générateur ultrasonique 65
• Générateur à tamis ou à membrane 65
(2) Interfaces patients 66
• Masque bucco-nasal 66
• Embout buccal 66
• Embout nasal 67
• Embout narinaire 67
(3) Médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché 67
(4) Éducation thérapeutique 70

IV. État de la recherche sur les antibiotiques inhalés 71

A. Antibiotiques possédant une AMM 71

1. Tobramycine 72
2. Aztréonam 73
3. Colistine 74

B. Antibiotiques en cours d'étude 75

1. Fluoroquinolones 75
a. Ciprofloxacine 76
b. Lévofloxacine 78
2. Bêta-lactamines 79
3. Aminosides 80
a. Gentamicine 80
b. Amikacine 81
4. Fosfomycine 81
5. Glycopeptides 81

C. Formes galéniques en cours d'étude 82

1. Liposomes 82
2. Pulmosphère™ 83
3. Nanoparticules polymériques 83
4. Nanoparticules métalliques 84

Conclusion 85

Bibliographie 86

Annexes 101

Liste des abréviations

AC	Acide clavulanique
ACE 2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AUC	Surface sous courbe
BALT	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive = Bronchite chronique obstructive
C2G	Céphalosporine de 2^{e} génération
C3G	Céphalosporine de 3^{e} génération
CI	Capacité inspiratoire
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMV	Cytomégalovirus
COVID – 19	Corona Virus Disease 19
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRF	Capacité résiduelle fonctionnelle
CVI	Capacité vitale inspiratoire
CYP	Cytochrome P450
ELF	Epithelial Lining Fluid
FQAP	Fluoroquinolone anti-pneumococcique
Ig	Immunoglobuline
IM	Intramusculaire
IP	Infection à pneumocoque
IV	Intraveineuse
LP	Libération prolongée
M UI	Million d'unités internationales
ORL	Oto-rhino-larynx
PAC	Pneumonie aiguë communautaire
PAVM	Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
PCR	Réaction en chaine par polymérase
PO	Prise orale

PPI	Pour préparation injectable
SARM	*S. aureus* résistant à la méticilline
SARS – CoV – 2	Syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2
SASM	*S. aureus* sensible à la méticilline
SC	Sous cutanée
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
UFC	Unité formant colonie
VEMS	Volume expiratoire maximal seconde
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPC13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPP23	Vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent
VR	Volume résiduel
VRE	Volume de réserve expiratoire
VRI	Volume de réserve inspiratoire
VRS	Virus respiratoire syncitial
V_T	Volume total

Liste des figures

Figure 1: Système respiratoire humain (Kleinstreuer and Zhang 2010) 17

Figure 2 : Muscles de la respiration (Netter, 2e édition) 20

Figure 3: Volumes respiratoires 21

Figure 4 : Mécanismes de protection des voies aériennes 22

Figure 5 : Exemples d'inhalateurs de poudre sèche 60

Figure 6 : Exemples d'aérosols doseur 62

Figure 7 : Système Autohaler, Chambre d'inhalation 63

Figure 8 : Nébuliseur pneumatique 64

Figure 9 : Nébuliseur ultrasonique 65

Figure 10 : Nébuliseur à tamis 66

Figure 11 : Profils de concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire (ELF) (cercles bleus et trait plein bleu) et dans le plasma (cercles rouges et traits plein rouge) après l'administration de de colistine (COL), d'aztreonam (ATM) et de tobramycine (TOB) par voie intraveineuse (IV) et par voie nébulisée (NEB) chez le rat. Les doses administrées pour chaque antibiotique seront identiques pour les deux voies d'administration 72

Figure 12 : Profils de concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire (ELF) (cercles bleus et trait plein bleu) et dans le plasma (cercles rouges et traits plein rouge) après l'administration de la même dose de ciprofloxacine (CIP) et de levofloxacine (LVF) par voie intraveineuse (IV) et par voie nébulisée (NEB) chez le rat 76

Figure 13 : Concentrations dans l'ELF (bleu) et dans le plasma (rouge) après administrations nébulisées à une dose identique d'une solution de ciprofloxacine (graphique du gauche) ou d'une poudre contenant des microparticules chargées d'un complexe CIP-Cu (graphique de droite) 77

Figure 14 : Concentrations de gentamicine dans l'ELF (graphiques du haut) et dans le plasma (graphiques du bas) après administration d'une dose de 8mg/kg par perfusion IV de courte durée ou nébulisation 80

Liste des tableaux

Tableau 1 : Stratégie thérapeutique des PAC sans gravité en ambulatoire 34

Tableau 2 : Stratégie thérapeutique des PAC non graves à l'hôpital 35

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique des PAC graves (prises en charge en réanimation ou soins intensifs) 35

Tableau 4 : Stade de la BPCO et stratégie de prise en charge 41

Tableau 5 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie orale pour le traitement des infections à S. aureus 47

Tableau 6 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie IV pour le traitement des infections à S. aureus 48

Tableau 7 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie orale pour le traitement des infections à P. aeruginosa 50

Tableau 8 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie IV pour le traitement des infections à P. aeruginosa 50

Tableau 9 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie nébulisée pour le traitement des infections à P. aeruginosa 52

Tableau 10 : Compatibilités physico-chimiques entre les médicaments nébulisables 69

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification des antibiotiques 101

Annexe 2 : Posologies recommandées dans la prise en charge des PAC 103

Annexe 3 : Posologies recommandées dans le traitements des exacerbations de la BPCO . 104

Annexe 4 : Notice du TOBI PODAHLER® (Instructions d'utilisation) 105

Annexe 5 : Notice du CAYSTON® et son nébuliseur Altera 108

Annexe 6 : Notice du COLOBREATHE 111

Introduction

Les infections respiratoires représentent un réel problème de santé publique au niveau mondial. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 450 millions de cas d'infections respiratoires sont recensés tous les ans et présente 7 % de mortalité au sein de la population mondiale. (1) Elles représentent des complications fréquentes et récurrentes chez les patients atteints de maladies respiratoires telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou la mucoviscidose. Les infections pulmonaires chroniques sont fréquemment associées à une dégradation des fonctions pulmonaires, particulièrement chez ces patients.

La BPCO touche près de 5 à 10 % des personnes âgées de plus de 45 ans. 18 000 décès par an, en France, sont liés à la cette pathologie. (2) La mucoviscidose touche, quant à elle, environ 7 000 personnes en France et 75 000 dans le monde. (1,3) Les avancées scientifiques ont permis de retarder l'apparition des infections pulmonaires notamment et ainsi d'augmenter considérablement l'espérance de vie de ces malades. La mucoviscidose qui ne touchait que des enfants, concerne, à présent, des adultes également. Leur prise en charge a pour objectif de retarder la colonisation, puis l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, principal facteur de morbidité. Elles nécessitent donc des traitements chroniques par antibiotiques, molécules capables d'inhiber la croissance des bactéries ou de les tuer. L'exposition grandissante aux antibiotiques favorise l'émergence de souches bactériennes résistantes. (3)

Les alvéoles pulmonaires, point de départ des infections, ne sont pas facilement accessibles du fait de l'anatomie des voies respiratoires, et de tous les systèmes de défenses, physiques, mécaniques ou immunitaires, mis en place par l'organisme pour se protéger. Par conséquent, en cas d'infections, la plupart des traitements administrés par voie orale ou intraveineuse nécessitent des doses importantes d'antibiotiques pour maintenir des concentrations efficaces au site de l'infection. La nébulisation est apparue dans les années 40. Elle permet la délivrance directe du principe actif au site de l'infection et permet ainsi d'obtenir des concentrations efficaces dans les sécrétions bronchiques avec des concentrations systémiques faibles. La nébulisation est particulièrement intéressante pour les molécules qui pénètrent peu les poumons quand elles sont administrées par voie intraveineuse, ou encore pour les molécules qui sont responsables d'effets indésirables potentiellement graves. De plus, cette voie permet de limiter l'exposition de la flore gastro-intestinale et ainsi de limiter l'apparition

de résistances au sein des populations bactériennes. Cela présente un autre avantage, les patients peuvent s'administrer eux-mêmes leurs traitements et diminuer le nombre d'hospitalisations.

La nébulisation d'antibiotiques contribue à retarder l'apparition des infections pulmonaires chroniques et ainsi, à améliorer la qualité de vie des patients. Actuellement, trois antibiotiques ont une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose : la tobramycine, l'aztréonam et la colistine. L'absence de nouvelles molécules et l'apparition de nombreuses souches résistantes poussent à optimiser la voie d'administration et/ou la galénique.

Dans cette thèse, la première partie abordera la physiologie pulmonaire sur les plans physiologique, anatomique et fonctionnel. La seconde partie concernera les pathologies pulmonaires et sera axée principalement sur les infections pulmonaires. La troisième partie détaillera les antibiotiques, ainsi que leur mode de choix et d'administration. La nébulisation et l'éducation thérapeutique des patients à ce sujet seront détaillées également. La dernière partie fera un état de la recherche sur les molécules nébulisées, autorisées ou en cours de développement, et sur la galénique.

I. Système pulmonaire

A. Physiologie pulmonaire

Le rôle de l'appareil respiratoire est d'apporter de l'oxygène aux organes et tissus et d'éliminer le gaz carbonique. L'appareil respiratoire est, avec la peau, l'interface entre l'environnement et l'organisme. Les poumons possèdent deux fonctions : une d'épuration de l'air chargé en particules inertes ou vivantes et l'autre de métabolisme des substances circulantes. (4)

Les voies aériennes sont des conduits qui amènent l'air de la bouche ou des narines jusqu'aux alvéoles pulmonaires, en passant successivement par le nez, le pharynx, le larynx, la trachée, les poumons et les bronches. Les cavités nasales et les sinus ainsi que les cavités orales, pharyngées et laryngées constituent les voies aériennes supérieures. Elles vont filtrer, réchauffer et humidifier l'air. Elles ont également un rôle dans l'odorat, la déglutition et la parole. Les voies aériennes inférieures débutent au niveau de la jonction entre le larynx et la trachée. Elles comprennent la trachée, les bronches, bronchioles, conduits alvéolaires et sacs alvéolaires. Les premières alvéoles sont observées dans les bronchioles respiratoires. Le nombre d'alvéoles va ensuite augmenter dans les conduits alvéolaires. Les sacs alvéolaires sont des grappes constituées exclusivement d'alvéoles. (4,5) (Figure 1) (6)

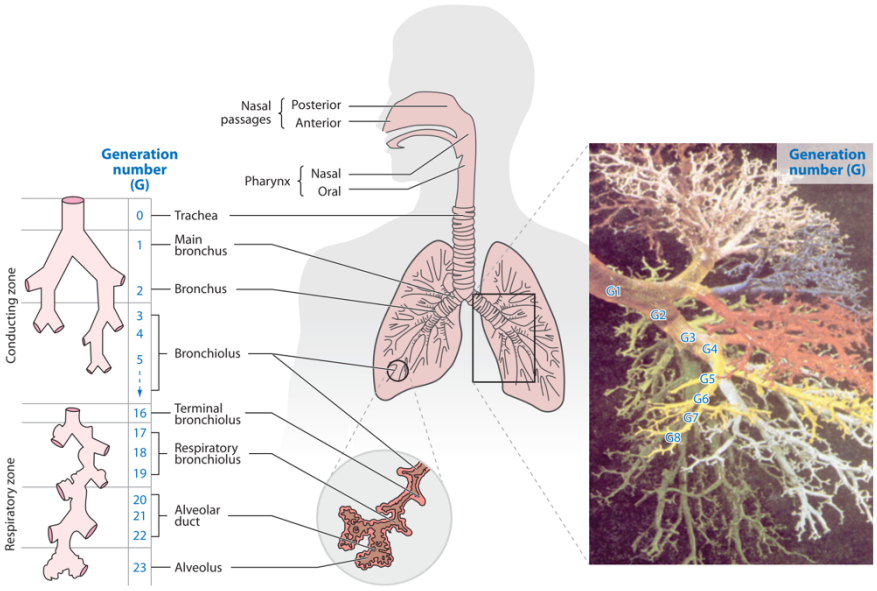


Figure 1: Système respiratoire humain (Kleinstreuer and Zhang 2010)

Les voies aériennes inférieures sont séparées en deux zones, une zone de conduction et une zone respiratoire. La zone de conduction s'étend de la trachée jusqu'au début des bronchioles respiratoires. Il n'y pas d'alvéoles dans cette partie de l'arbre respiratoire. Elle représente donc un espace mort anatomique puisque cet air ne participe pas aux échanges. Ce volume représente environ 150 mL. La zone respiratoire commence au niveau des bronchioles respiratoires, où les premières alvéoles sont observées. C'est à ce niveau que les échanges gazeux ont lieu. Le nombre d'alvéoles est estimé entre 250 et 700 millions. (7) Cette zone représente environ 130 m^2. (8)

La trachée est composée de deux tuniques. La plus externe est composée d'une gaine fibro-élastique entourée de cartilage. Elle se contracte et se dilate lors des mouvements respiratoires. La tunique interne est une muqueuse. Elle est constituée d'un épithélium cilié et de cellules caliciformes. Ces dernières sont des cellules non ciliées avec de courtes microvillosités responsables de l'activité mucociliaire et du drainage des sécrétions vers le pharynx. Cet épithélium repose sur une membrane basale qui la sépare du chorion sous-jacent. Le chorion est un tissu conjonctif lâche, très vascularisé. La muqueuse est riche en glandes séromuqueuses sécrétrices de mucus. Le nombre de glandes décroit dans la partie distale de la trachée. (9,10) Très peu de cellules musculaires lisses sont observées dans la paroi de la trachée.

La trachée se subdivise en deux bronches principales, une par poumon. Elles se divisent ensuite en bronches lobaires, trois à droite et deux à gauche, puis en bronches segmentaires, environ dix par poumon. Elles vont ensuite se diviser en bronchioles pour pénétrer les lobules pulmonaires où elles vont se diviser en bronchioles terminales. (Figure 1) 23 divisions successives sont observées de la trachée aux alvéoles. Au fil des divisions, la proportion de muscles lisses dans la paroi va augmenter alors que les cils vont disparaitre. (10)

Les bronches sont composées d'un épithélium qui repose sur une sous-muqueuse, riche en glandes séromuqueuses, et un chorion. Ces glandes sont responsables de la sécrétion du liquide de surface appelé mucus. Il représente un véritable tapis capable de piéger les particules potentiellement pathogènes, d'assurer la protection biochimique et mécanique de la muqueuse respiratoire et d'humidifier les voies respiratoires. (4)

Les poumons présentent une double vascularisation : une pulmonaire et une bronchique. La circulation pulmonaire reçoit le sang veineux, éjecté par le ventricule droit. L'artère pulmonaire se ramifie, comme les bronches, jusqu'aux lobules en suivant les voies

aériennes. Elle donne naissance à un véritable lit capillaire pour permettre une oxygénation optimale du sang. Le sang oxygéné est ensuite drainé par les veinules pulmonaires, à distance cette fois des voies aériennes, en périphérie des lobules. Le sang retrouve alors la veine pulmonaire puis le ventricule gauche. La fonction première de cette vascularisation pulmonaire est d'oxygéner le sang et ainsi de participer aux échanges gazeux. Le poumon va aussi être capable de filtrer le sang et d'arrêter d'éventuels caillots sanguins, afin qu'ils n'atteignent ni les organes vitaux ni le cerveau. Les poumons sont également dotés d'une fonction métabolique importante. C'est le seul organe, en plus du cœur, qui reçoit l'intégralité du volume sanguin. Ainsi, un grand nombre de substances transportées par le sang vont être modifiées lors de leur passage dans les poumons. Un exemple notable d'activation biologique concerne la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II, puissant vasoconstricteur, par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). D'autres molécules vasoactives comme la bradykinine, ou des neurotransmetteurs seront modifiées lors de leur passage dans les poumons. (4,5,9)

La circulation bronchique est la circulation nourricière des poumons, c'est une circulation locale. Elle va innerver les poumons et la plèvre. Une partie du sang va quitter le poumon par la veine pulmonaire et une autre par la circulation systémique. Il existe de nombreuses anastomoses entre ces deux circulations. Ainsi, en cas d'interruption de l'une ou l'autre, il n'y a pas de nécrose tissulaire d'origine ischémique. (4,5,9)

B. Anatomie fonctionnelle

La fonction des voies aériennes est de conduire, nettoyer, réchauffer et humidifier l'air inspiré. (5)

La pompe ventilatoire est assurée par le thorax osseux, constitué des vertèbres, des côtes et du sternum, ainsi que des muscles respiratoires : les muscles intercostaux et le diaphragme, muscle principal de l'inspiration. Les muscles accessoires de l'inspiration sont les muscles scalènes et sterno-cléido-mastoïdiens. (Figure 2) Les premiers vont permettre d'élever les deux premières côtes, alors que les seconds permettent une élévation du sternum. L'activité de ces muscles est minime lors d'un cycle respiratoire normal, c'est à l'effort que leur action est significative. (4,5,11)

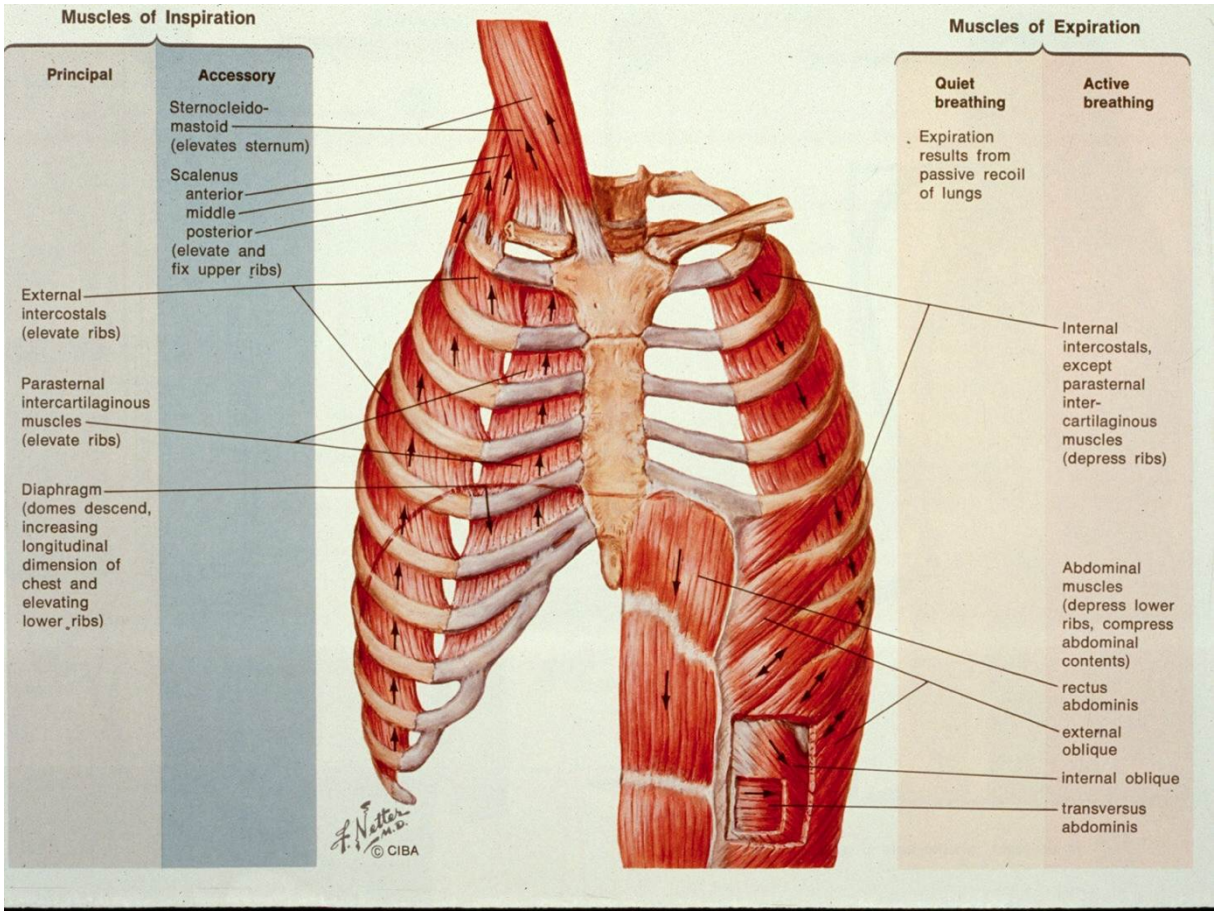


Figure 2 : Muscles de la respiration (Netter, 2e édition)

L'inspiration est un mécanisme actif. Les muscles impliqués dans ce phénomène sont le diaphragme et les muscles intercostaux externes. La contraction du diaphragme va entrainer son abaissement. Ainsi, la hauteur de la cage thoracique va augmenter. Les bords inférieurs de la cage thoracique vont aussi s'élargir, sous l'effet de la contraction des muscles intercostaux. La cage thoracique va alors s'élever et s'élargir, augmentant ainsi son volume. Lors d'un cycle respiratoire normal, le diaphragme bouge sur une hauteur d'environ un centimètre. Lors d'inspirations et d'expirations forcées, il est possible qu'il bouge sur 10 centimètres. (Figure 2)

L'expiration est, quant à elle, un mécanisme passif qui repose sur l'élasticité naturelle des poumons. Le relâchement du diaphragme et des muscles intercostaux redonne à la cage thoracique son volume initial. Ainsi, sa profondeur et sa largeur diminuent. (4,5,11)

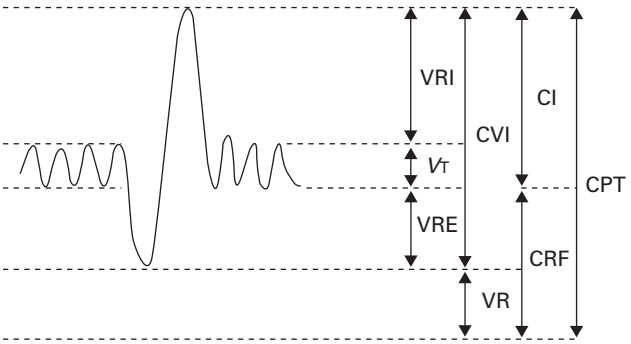


Figure 3: Volumes respiratoires (12)

Divers volumes pulmonaires sont enregistrés au cours de l'activité respiratoire. (Figure 3) (12) Le volume courant (V_T) est le volume normal qui entre dans les poumons lors de l'inspiration et sort lors de l'expiration. Il est de l'ordre de 500 mL. Le volume de réserve expiratoire (VRE), d'environ 1 200 mL, est le volume d'air qu'il est possible d'expirer en plus du volume courant. Le volume de réserve inspiratoire (VRI), d'environ 3 000 mL, représente le volume qu'il est possible d'inspirer en plus du volume courant. L'amplitude entre le VRI et le VRE représente la capacité vitale inspiratoire (CVI). Elle est de l'ordre de 4 700 mL. Elle est utilisée pour vérifier la force des muscles thoraciques et la fonction pulmonaire. Le volume résiduel (VR) est d'environ 1 200 mL et représente le volume d'air restant dans les poumons après une expiration normale. Il permet le maintien des alvéoles après l'expiration. La capacité inspiratoire (CI), de l'ordre de 3 500 mL, est la quantité maximale d'air pouvant être inspirée après une expiration normale. La capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), environ 2 400 mL, est la quantité d'air restante dans les poumons après une expiration normale. La capacité pulmonaire totale (CPT) est la quantité maximale d'air que les poumons peuvent contenir, soit environ 5 900 mL. (4,5,9,11)

Il est également possible de déterminer un volume expiratoire maximal seconde (VEMS) qui correspond au volume expiré maximal, le plus rapidement possible. Cela correspond à la capacité vitale forcée expirée en une seconde. Chez un sujet sain, le VEMS correspond à 80 % de la capacité vitale. S'il le rapport VEMS / CV est inférieur à 70 %, le patient présente un trouble obstructif. Le VEMS est un outil utilisé dans le diagnostic des pathologies pulmonaires, comme l'asthme ou la BPCO. (4,5,9)

C. *Mécanismes de défense au niveau pulmonaire*

L'environnement est un mélange de gaz, particules et micro-organismes plus ou moins pathogènes. L'appareil respiratoire humain est en contact avec environ 15 000 litres d'air par jour, voire plus en cas d'effort. Les infections respiratoires sont donc communes et peuvent être mortelles. Les mécanismes de défense permettent de maintenir un environnement stérile dans les voies aériennes inférieures. (Figure 4) (9)

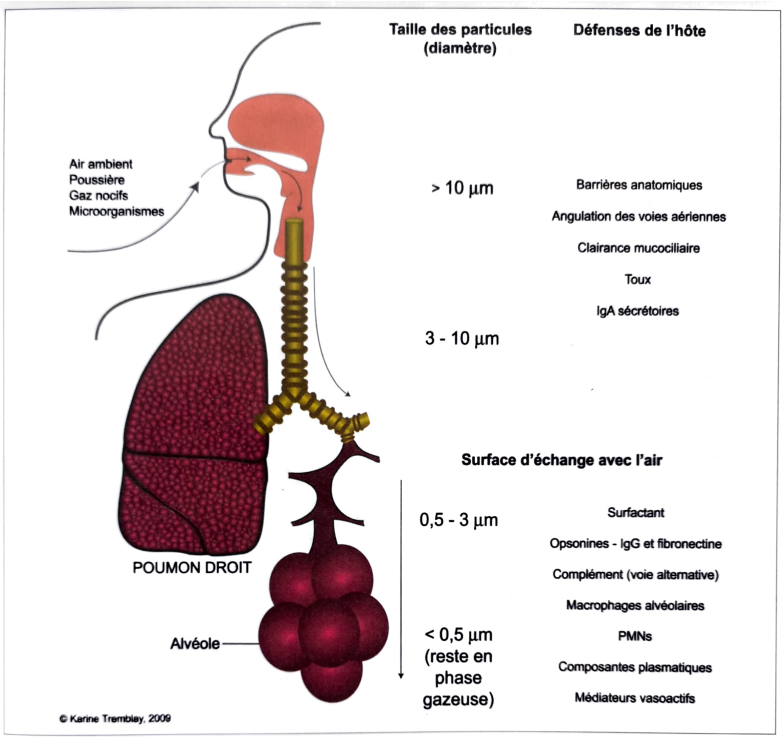


Figure 4 : Mécanismes de protection des voies aériennes (Karine Tremblay, 2009)

1. *Barrières anatomiques et mécaniques*

Les premiers mécanismes de défense sont des barrières anatomiques et mécaniques. La majorité des grosses particules va être bloquée par la toux et l'épiglotte. L'anatomie et les structures présentes dans le nez vont avoir un rôle primaire : les particules de plus de 100 µm vont être arrêtées par les poils présents dans les narines et vont précipiter à la surface de la muqueuse. Au niveau de l'oropharynx, le débit salivaire, la desquamation des cellules épithéliales, la flore commensale et la production locale des protéines du complément et des

immunoglobulines sont les premières défenses contre l'infection. Les particules de plus de 10 µm vont être stoppées par les sécrétions de l'arbre respiratoire. Les particules de plus de 5 µm vont être humidifiées au niveau de la trachée et emprisonnées dans les grosses bronches, par le mucus, puis vont être expulsées par l'appareil mucociliaire. (9,11)

La flore commensale est très variable et abondante au niveau de l'arbre respiratoire supérieur, notamment au niveau du rhinopharynx. Il y a de nombreux agents opportunistes majeurs comme des bactéries des genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Neisseria* ainsi que des bactéries aérobies et anaérobies. Elles ont un rôle de protection et de prévention de l'adhésion des bactéries plus virulentes et pathogènes. Les facteurs de risques d'une colonisation des voies aériennes supérieures sont le tabagisme, la malnutrition, l'alcoolisme, le diabète, la chirurgie, l'intubation et la ventilation artificielle ainsi que les infections virales et la prise antérieure d'antibiotiques. (4,10) Au niveau de la trachée, la flore est minime car elle est remplacée par le mucus, les cils et les macrophages. (5,9–11) La flore de l'arbre respiratoire inférieur est presque inexistante. (11)

Le principal mécanisme de défense de l'arbre respiratoire est un mécanisme d'épuration appelé clairance mucociliaire. Elle est d'environ 1 centimètre par minute. (13) C'est un système de défense mécanique non spécifique des voies respiratoires.

Le mucus est une substance complexe et viscoélastique. Il est synthétisé par l'épithélium qui recouvre tous les organes et glandes exposés ou communiquant avec l'extérieur. Il est retrouvé au niveau des tractus respiratoire, gastro-intestinal, génital mais également à la surface des yeux. Ces principales fonctions sont la lubrification, l'hydratation et la protection de l'épithélium sous-jacent. (13) Le liquide de surface contient deux couches : une phase aqueuse « sol » et une phase « gel » viscoélastique. La phase « sol » est la phase la plus profonde, très fluide et est la phase dans laquelle battent les cils. La phase « gel » constitue le mucus à proprement parler, elle est située à la partie apicale des cils. Les particules inhalées sont ainsi piégées dans la phase « gel » du mucus. Elles vont glisser sur la phase « sol » à la façon d'un tapis roulant jusqu'au larynx. Le mucus est composé à 95 % d'eau et d'électrolytes, 2 % de glycoprotéines appelées mucines, 1 % de protéines de défense et d'une faible proportion de lipides. (4,9) Les protéines de défenses présentes dans le mucus permettent d'inhiber le développement des agents infectieux potentiels jusqu'à ce qu'ils soient déglutis ou expectorés.

Elles comprennent :

- Des alpha et bêta défensines, peptides antimicrobiens ;
- Des lysozymes, enzymes capables de détruire les composants des membranes bactériennes ;
- De la lactoferrine, facteur ayant la capacité de chélater le fer et de limiter la croissance bactérienne ;
- Des IgA et IgM sécrétoires actives contre de nombreux pathogènes et permettant d'augmenter la viscosité du mucus dans les voies respiratoires ;
- Des cytokines libérées par l'épithélium et les cellules immunitaires en réponse aux stimuli et pathogènes. (13)

Les cils sont des excroissances cytoplasmiques des cellules de l'épithélium respiratoire. Ils possèdent un cytosquelette qui permet leur mobilité. Le battement ciliaire est un mouvement cyclique. Ils battent tous dans la même direction. Leur mouvement peut être décomposé en deux phases. Une première phrase brève de propulsion durant laquelle le cil va se déployer et entrer en contact avec la phase « gel » du mucus. Le cil va reprendre sa position initiale lors de la seconde phase, plus longue. Le mouvement des cils, permanent et dirigé vers le pharynx, permet le déplacement des particules piégées jusqu'au pharynx où elles pourront être dégluties ou expectorées. (14)

Cette clairance mucociliaire est efficace si le mucus est de bonne qualité, si le volume et la composition du volume périciliaire est suffisant et si la structure des cils est fonctionnelle. Certaines maladies sont dues à des anomalies de la clairance mucociliaire, comme la mucoviscidose. Cette pathologie est la conséquence d'une mutation du gène codant pour la protéine CFTR, un canal ionique. Les anomalies du transport ionique induiraient une diminution du volume de surface, qui favoriserait l'adhérence de plaques de mucus à l'épithélium, perturbant ainsi le mouvement des cils. Ces anomalies favorisent les colonisations bactériennes spécifiques de cette pathologie. (15)

Il existe, dans les voies aériennes, différentes populations cellulaires avec différentes caractéristiques et fonctions, principalement des cellules épithéliales ciliées et des cellules sécrétrices. Les cellules épithéliales sont appelées pneumocytes et il en existe deux types : les pneumocytes de type I ont un rôle dans les échanges gazeux et les pneumocytes de type II ont des propriétés immunologiques. Les cellules sécrétrices sont productrices du mucus qui contient, entre autres, des mucines. Ces glycoprotéines présentent des groupes glucidiques, sites

de liaison préférentiels pour les bactéries et les virus. En plus de ses propriétés antimicrobiennes, le mucus permet d'empêcher la formation d'un biofilm, la réplication virale, et pourrait même avoir un effet antifongique. Les muqueuses trachéales et bronchiques ont pour double rôle de sécréter ce liquide et d'en contrôler le volume et la composition. L'homme produit entre 10 et 100 mL de mucus par jour. (4,5)

La toux est également un système de défense, le plus rapide et le plus efficace. C'est un réflexe physiologique en réponse à une stimulation des récepteurs tussigènes ou des voies nerveuses afférentes suite à une stimulation inflammatoire, mécanique ou chimique. Les récepteurs tussigènes sont les récepteurs à l'irritation d'adaptation rapide situés dans le larynx, la trachée et les grosses bronches, les récepteurs à fibres C des parois alvéolaires et les récepteurs à tension des muscles lisses bronchiques. La toux commence systématiquement par l'inspiration d'un litre d'air et la fermeture de la glotte. La pression intra-thoracique augmente avec la contraction simultanée des muscles respiratoires. L'ouverture brusque de la glotte entraine une expulsion très rapide de l'air. Cet effort d'expiration permet le décollement des sécrétions et les propulse hors de l'arbre respiratoire. La toux peut être sèche, sans expectorations, en réponse réflexe à un stimuli irritant. Elle peut également être grasse ou productive pour évacuer les sécrétions encombrant les voies respiratoires. (16,17)

2. Réponse immunitaire

Les particules de moins de 5 µm peuvent rejoindre l'espace alvéolaire. Ces particules peuvent contenir jusqu'à 1 000 micro-organismes, en fonction de leur diamètre. Elles peuvent donc facilement déjouer les barrières anatomiques et mécaniques. Le système immunitaire prend ensuite le relai. Les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) ont un rôle dans l'opsonisation des bactéries (i.e. « rendre les bactéries appétissantes ») et l'activation du système du complément. Les macrophages alvéolaires, cellules résidentes dérivées des monocytes, constituent la première ligne de défense. Ils sont capables d'induire une réaction phagocytaire, mais aussi une réponse inflammatoire. Si l'infection est trop importante, ils participent au recrutement des polynucléaires et de monocytes sanguins par la sécrétion de cytokines. Le poumon possède un tissu lymphoïde localisé au niveau des bronches (BALT). Les antigènes inhalés vont induire une réponse lymphocytaire B et T. Ces lymphocytes vont ainsi produire des anticorps, des médiateurs inflammatoires et avoir une activité cytotoxique. (15)

II. Infections respiratoires

Les infections respiratoires sont caractérisées par une atteinte des bronches et/ou du parenchyme pulmonaire avec un développement bactérien. Le pronostic et les germes impliqués dépendent de trois paramètres : les lésions de l'organe, les capacités de défense du patient et le lieu d'acquisition de l'infection. (15) Les infections respiratoires hautes telles que les rhinopharyngites, otites, sinusites, angines, laryngites, ne seront pas détaillées dans cette thèse. Les infections respiratoires basses peuvent être classées en cinq catégories :

- Bronchite aiguë communautaire ;
- Pneumonie aiguë communautaire (PAC) ;
- Pneumonie nosocomiale ;
- Pneumonie de l'immunodéprimé ;
- Exacerbation de la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO). (15)

La radiographie thoracique permet d'orienter le diagnostic entre les bronchites et PAC car elles ont des symptômes communs :

- Toux plus ou moins expectorante au départ, qui évolue presque systématiquement en toux productive ;
- Au moins un signe d'une atteinte respiratoire basse : dyspnée, douleur thoracique, sifflements, signes à l'auscultation ;
- Au moins un signe général indiquant une infection : fièvre, céphalées, douleurs musculaires ou articulaires, mal de gorge, rhume. (15)

Les pneumonies nosocomiales et de l'immunodéprimé sont particulières, aussi bien concernant les mécanismes physiopathologiques que les agents infectieux impliqués. Les exacerbations de BPCO se distinguent des autres infections puisqu'elles ne touchent que des patients atteints de BPCO. La mucoviscidose sera également présentée : la physiopathologie de cette maladie favorise la colonisation et l'infection chronique du tractus respiratoire. Au vu de l'actualité, les infections à coronavirus seront également abordées.

L'incidence annuelle des infections respiratoires basses est très élevée. Une étude anglaise de 2001 démontre qu'elles ont une incidence annuelle de 44 / 1 000 dont 5 à 10 % de pneumonies. (18) Rapporté à la population française, cela correspond à 2,9 millions de cas dont 150 000 à 300 000 pneumonies. Cette fréquence aurait une tendance à augmenter en hiver.

Une étude finlandaise de 1994 montre qu'après 65 ans, le risque de contracter une pneumonie augmente d'un facteur 1,07 chaque année. (19) Les bronchites et les viroses respiratoires les plus courantes évoluent de manière bénigne. A contrario, les pneumonies sont potentiellement mortelles. La mortalité est de 4 – 5 % en ambulatoire, alors qu'elle augmente à 10 – 15 % chez les patients nécessitant une hospitalisation. Les derniers chiffres de 2002 font état de 6 000 à 13 000 décès par an attribués aux pneumonies à pneumocoque en France. (20)

Les antibiotiques sont majoritairement prescrits pour la prise en charge de ces pathologies : à 90 % dans le traitement des bronchites aiguës et pneumonies, à 95 % pour les exacerbations de la BPCO et de manière surprenante et difficilement explicable, à 80 % pour les infections d'origines virales. (15,21) Il est possible que l'agent causal ne soit pas toujours recherché et que la prescription d'antibiotiques soit systématique. (22) L'augmentation des prescriptions et leur mésusage contribuent à l'apparition de souches de bactéries résistantes. C'est particulièrement le cas pour les bêta-lactamines, macrolides et fluoroquinolones. (23)Les facteurs de risques de développement des résistances sont des administrations fréquentes et rapprochées dans le temps d'antibiotiques, des doses insuffisantes ou une durée prolongée de traitement. Il est donc primordial de respecter les indications, de prescrire des doses suffisantes et de réduire les durées d'administration. (15)

A. Bronchite aiguë chronique

La bronchite est une inflammation aiguë des bronches et bronchioles, le plus souvent de nature infectieuse, sans atteinte du parenchyme pulmonaire ni des alvéoles. (24)

1. Épidémiologie

Les bronchites sont très fréquentes, environ 10 millions de cas par an en France. Elles surviennent lors de variations saisonnières ou d'épidémies et peuvent se recouper. (22) Elles sont d'origine virale dans 50 à 90 % des cas. Les infections des voies aériennes supérieures associées à une bronchite sont causées par les coronavirus, rhinovirus et les adénovirus. Alors que les virus de la grippe (*Influenza A, B*), parainfluenza, virus respiratoire syncitial (VRS) causent des bronchites prédominantes. (22,25) Dans moins de 10 % des cas, l'étiologie est bactérienne. Les bactéries incriminées sont des bactéries intracellulaires ou à développement

atypique, telles que *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bordetella pertussis.* (22,26)

2. ***Physiopathologie***

L'entrée des agents infectieux dans les voies respiratoires induit la sécrétion de cytokines et l'activation d'une réponse inflammatoire. Cela se traduit par des signes généraux tels que fièvre, myalgie et asthénie. Cette phase dure entre 1 et 5 jours. La toux et le « wheezing » (toux sifflante) dure 1 à 3 semaines. (24) Ces symptômes sont dus à la stimulation des récepteurs bronchiques sensibles aux irritations qui vont être stimulés et à l'hyperréactivité bronchique, induite par l'inflammation. Le VEMS peut être abaissé, et ce de façon transitoire. La réparation de l'épithélium bronchique peut prendre du temps, accompagné d'une toux persistante au-delà de trois semaines. (27)

3. ***Prise en charge***

L'évolution spontanée est favorable avec la disparition de la fièvre en 3 jours, et des signes respiratoires en environ 10 – 15 jours. Il n'y pas d'intérêt à prescrire des antibiotiques. Ils n'impactent ni la durée des symptômes ni la prévention des complications. Cependant, dans 60 à 90 % des cas, les patients acceptent mal l'absence de traitement, ce qui conduit à des prescriptions abusives d'antibiotiques. (24) Les traitements préconisés sont symptomatiques : antipyrétiques, analgésiques bronchodilatateurs voire antitussifs. Les mucolytiques et expectorants sont à utiliser avec prudence, notamment chez les patients asthmatiques. L'acétylcystéine, contenue dans l'EXOMUC® ou le FLUIMUCIL® notamment, influence la libération d'histamine par les mastocytes. Les patients asthmatiques présentent une hyperréactivité bronchique qui peut être exacerbée par la libération accrue d'histamine et qui peut provoquer un bronchospasme. Le bronchospasme est une contraction brutale des muscles lisses bronchiques qui entraine une diminution du calibre des bronches et de potentielles difficultés respiratoires. (28) Il n'est pas recommandé d'utiliser des corticoïdes, anti-inflammatoires et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils masquent dans certains cas les symptômes, la fièvre ou la douleur, et entraînent des retards de prise en charge avec un risque augmenté de complications. (29)

B. Pneumonie aiguë communautaire (PAC)

Une pneumonie est une infection aiguë du parenchyme pulmonaire, c'est-à-dire qu'elle évolue en moins de trois mois. Elle est dite communautaire lorsqu'elle est contractée hors de l'hôpital ou qu'elle apparait dans les 48 premières heures d'une hospitalisation. (15)

1. Épidémiologie

Les pneumonies représentent 5 à 10 % des infections respiratoires basses. Elles sont bactériennes dans 60 à 80 % des cas. Les personnes les plus à risques de développer une pneumonie sont les personnes souffrant de BPCO, démence, insuffisance cardiaque. L'âge et le tabac sont également des facteurs de risques. (30) La mortalité varie entre 5 et 10 % chez les patients hospitalisés et peut atteindre 36 % en réanimation. (31)

Les germes responsables de pneumonies sont :

- Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae,* germe le plus retrouvé (30 à 47 % des cas), le plus fréquemment associé à des hospitalisations, le plus mortel, donc cible de choix des antibiotiques ;
- *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* en ville ;
- *Legionella pneumophila,* incriminé dans 5 % des pneumonies et jusqu'à 15 % des formes nécessitant une hospitalisation ;
- *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries, chez les personnes âgées de plus de 75 ans, surtout en institution, mais également chez les patients présentant des comorbidités ;
- *Haemophilus influenzae* en cas de BPCO ;
- Des bactéries anaérobies en cas de suspicion de pneumonies de déglutition. (22,32,33)

Les pneumonies sont d'origine virale dans 20 à 25 % : virus de la grippe (*Influenza A, Influenza B)*, virus parainfluenza, VRS, rhinovirus, adénovirus. (22,32,34)

Les co-infections sont de plus en plus fréquentes. En effet, les infections virales ou bactériennes favoriseraient l'adhésion de *S. pneumoniae* à la muqueuse respiratoire. Le pneumocoque est fréquemment associé à des virus, Le pneumocoque est fréquemment associé à des virus, *Mycoplasma pneumoniae, Legionnella pneumophila, S. aureus* ou des entérobactéries. Les virus peuvent également être associés comme *Influenza* et le VRS. (22)

Le germe responsable reste inconnu dans 20 à 25 % des cas du fait d'antibiothérapie précoce, du manque de recherche ou d'agent encore inconnu. (22)

2. ***Physiopathologie***

La pneumonie bactérienne est le résultat d'une invasion de l'arbre respiratoire inférieur par des bactéries. Elle touche surtout les alvéoles, mais elle peut également concerner les bronches et bronchioles. Les alvéoles sont remplies de pus et de liquide. La respiration est alors douloureuse et peu efficace, l'absorption de l'oxygène étant limitée. La présence d'un pathogène, sa prolifération et le début de l'infection activent une multitude de mécanismes de défense et une réponse inflammatoire aiguë. L'extension de la réponse inflammatoire peut alors diminuer la compliance du poumon (i.e. sa capacité à modifier son volume) notamment lors des phénomènes d'inspiration et d'expiration. (9)

La transmission et la symptomatologie est fonction du germe. Le pneumocoque est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures. Il est retrouvé dans le rhinopharynx des porteurs asymptomatiques et se transmet *via* les gouttelettes respiratoires. La transmission est favorisée par les contacts rapprochés et prolongés, par l'hiver ou par une contamination virale préalable. Le processus infectieux est séparé en deux phases : adhésion puis invasion. Le pneumocoque colonise le pharynx dans un premier temps jusqu'à devenir commensal. En cas de chutes des défenses mécaniques et immunologiques de l'hôte et de modification de la flore commensale par une autre infection par exemple le pneumocoque va alors se disséminer le long du tractus respiratoire et entrainer une pneumonie. (35) Les pneumonies à bactéries atypiques, telles que *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae,* peuvent être épidémiques. Les bactéries se développent dans les cellules et peuvent être transmises par les particules respiratoires expulsées lors de la toux ou des éternuements. Les pneumonies à *Legionella* sont dues à des contaminations par inhalation d'aérosol d'eau contaminée ; cette bactérie est présente dans le milieu naturel mais aussi dans les réseaux d'eau chaude ou tours aéroréfrigérantes. Il n'y a cependant pas de contamination interhumaine possible. Les pneumonies à *Legionella spp* sont des maladies à déclaration obligatoire. (27)

Au niveau clinique, le début d'une PAC à pneumocoque est brutal avec une forte hausse de la température et une altération de l'état général. Dans le cas d'une PAC à bactéries atypiques, le début est plus progressif, 2 à 3 jours, la température moins forte, le tableau clinique

est moins grave. Lors d'une infection à *Legionella*, le début est rapidement progressif, le tableau clinique bruyant et grave. (27)

Lors d'une pneumonie d'origine virale, le virus envahit la cellule, se réplique et poursuit son cycle d'infection de proche en proche. Le virus se transmet par inhalation de microgouttelettes et potentiellement par manuportage. Les principaux symptômes sont des signes respiratoires et un syndrome grippal : fièvre, asthénie, myalgies, céphalées, signes ORL et digestifs. (9)

Les formes les plus graves dépendent du germe, sa virulence et d'une réponse inflammatoire importante. Elles sont également observées en cas de retard d'instauration de l'antibiothérapie ou si elle n'est pas adaptée. L'infection jusqu'alors localisée va s'étendre et se disséminer. Ainsi, à partir d'une insuffisance respiratoire aiguë, il est possible d'observer des défaillances multiviscérales. La présence de comorbidités est un facteur de risque de survenue et d'extension de l'infection, d'autant plus si l'organisme est fragilisé. La grippe peut, chez certains patients, favoriser la survenue d'une PAC. L'infection virale induit une desquamation de l'épithélium bronchique suite à la destruction des cellules infectées. La membrane basale de cet épithélium est alors exposée et devient la cible privilégiée de certaines bactéries comme *S. aureus*, *S. pneumoniae, H. influenzae* et les streptocoques du groupe A. Elles causent des PAC post-grippales graves avec des expectorations hémoptoïques, état de choc, voire une pneumonie nécrosante. (27)

3. ***Prise en charge***

Une pneumonie est, dans la majorité des cas, d'origine bactérienne et potentiellement mortelle. Le traitement par antibiotiques est recommandé en première intention sauf si une étiologie non bactérienne est formellement identifiée. Le choix de l'antibiothérapie est basé sur l'épidémiologie, le terrain du patient et la gravité de la pneumonie. Elle doit être mise en place dès que le diagnostic est posé. Elle est souvent probabiliste au départ, avant les résultats microbiologiques, puis réévaluée 48 à 72 heures après, si nécessaire. Elle doit donc, dans un premier temps, cibler les bactéries les plus fréquemment responsables de PAC et doit toujours cibler le pneumocoque. Si la PAC est grave, l'antibiothérapie doit couvrir *Legionella spp*. En période grippale, l'antibiothérapie va couvrir également *S. aureus* et *H. influenzae*. La voie

orale est privilégiée. La durée de traitement est de 10 jours en moyenne, varie le plus souvent entre 8 et 14 jours. (15) (Classification des antibiotiques en Annexe 1)

a. Choix de l'antibiotique dans les formes non graves

(1) Pneumocoque

Certains antibiotiques ne doivent pas être utilisés pour traiter des PAC, car leur activité est insuffisante sur les pneumocoques : les céphalosporines (1ère, 2e et 3e générations), les cyclines mais aussi l'association triméthoprime – sulfaméthoxazole. Il est donc recommandé d'utiliser des bêta-lactamines, des macrolides ou des fluoroquinolones anti-pneumococciques. (36)

- Bêta-lactamines

26 % des souches de pneumocoques présentent une sensibilité diminuée à l'amoxicilline, seulement 0,5 % sont résistantes. Aucun échec thérapeutique n'a été rapporté pour des traitements à 3 grammes par jour d'amoxicilline dans le cadre de PAC à *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. (36) Certains facteurs sont prédictifs d'un risque élevé de sensibilité diminuée :

- Âge supérieur à 65 ans ;
- Prescription de bêta-lactamines dans les 3 mois ;
- Hospitalisation récente (moins de 3 mois) ;
- Maladie chronique : BPCO, cancer, immunodépression ;
- Antécédents de pneumonie.

L'amoxicilline est donc le traitement de première intention pour les PAC à pneumocoques. (27)

- Macrolides

50 % des souches présentent une résistance aux macrolides, voire 90 % pour les souches présentant une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Le risque d'échec thérapeutique est trop élevé. C'est la raison pour laquelle les macrolides, et notamment la pristinamycine, ne doivent pas être utilisés en première intention. (27,36)

- Fluoroquinolones anti-pneumococciques (FQAP)

Environ 1 % des souches présentent des résistances à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine. Ces résistances s'installent progressivement, c'est-à-dire que les bactéries peuvent être caractérisées comme sensibles alors qu'elles ont déjà acquis des résistances. Il est donc possible qu'elles mutent en cours de traitement. C'est pourquoi il n'est pas recommandé de prescrire des FQAP deux fois en 3 mois. (27,36)

(2) Bactéries atypiques

Ces bactéries présentent une résistance naturelle aux bêta-lactamines alors qu'elles sont sensibles aux macrolides. La pristinamycine et les fluoroquinolones ont également une action *in vitro* sur ces bactéries.

En cas de doute sur l'identification, il est conseillé de favoriser la pristinamycine car elle est également potentiellement active sur le pneumocoque. (27)

b. Stratégie de prise en charge d'une PAC

Tableau 1 : Stratégie thérapeutique des PAC sans gravité en ambulatoire (36)

	1e intention	Échec à 48h
Patient présumé sain		
Suspicion de pneumocoque	Amoxicilline (3 g/j)	Macrolide ou FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine Hospitalisation si 2nd échec
Doute entre pneumocoque et bactéries atypiques	Amoxicilline ou pristinamycine	FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine Hospitalisation si 2nd échec
Suspicion de bactéries atypiques	Macrolides	Amoxicilline ou FQAP (lévofloxacine) ou pristinamycine Hospitalisation si 2nd échec
Patient avec comorbidité(s) ou patient âgé		
Tous types de germes	Amoxicilline + acide clavulanique (AC) ou FQAP (Lévofloxacine) ou ceftriaxone	Hospitalisation

Les FQAP doivent être utilisées seulement en l'absence d'autres alternatives en raison de l'augmentation des résistances et de l'impact écologique. Elles ne peuvent pas être prescrites si le patient a reçu un traitement par fluoroquinolones dans les 3 mois précédant la prescription. Il est préférable d'utiliser des macrolides dans les formes non graves. Le patient doit, de plus, être informé des précautions d'emploi :

- Risque accru de tendinopathie, notamment chez les personnes sous corticothérapie ;
- Limiter l'exposition au soleil en raison de la photosensibilisation. (36)

Tableau 2 : Stratégie thérapeutique des PAC non graves à l'hôpital (36)

	1e intention	Échec à 48h
Suspicion de pneumocoque		
Tous types de patients	Amoxicilline (3 g/j)	Réévaluation
Suspicion d'un autre germe		
Patient jeune	Amoxicilline ou pristinamycine	Association à un macrolide ou FQAP (lévofloxacine) Réévaluation
Patient âgé Comorbidité(s)	Amoxicilline + AC ou céfotaxime ou ceftriaxone ou FQAP (Lévofloxacine)	Association à un macrolide ou FQAP (lévofloxacine) Réévaluation

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique des PAC graves (prises en charge en réanimation ou soins intensifs) (36)

Tous types de patients (jeune, âgé, comorbidités)	C3G (céfotaxime IV ou ceftriaxone IV) + Macrolide IV ou FQAP (lévofloxacine)
Facteurs de risques de *Pseudomonas*	Bêta-lactamine anti-*Pseudomonas* - Pipéracilline / tazobactam - Céfépime - Carbapéneme o Imipenem / cilastatine o Meropenem + Aminosides (amikacine ou tobramycine) : 5 jours maximum + Macrolides IV ou FQAP IV (lévofloxacine)

L'antibiotique est à adapter au patient, au germe, au terrain et à la gravité de la maladie. La durée moyenne du traitement est de 10 jours, mais il peut varier de 7 à 14 jours. Les posologies recommandées dans la prise en charge des PAC sont en annexe 2.

c. ***Traitements associés***

Il est préférable d'instaurer un traitement antigrippal chez les patients hospitalisés en période épidémique : oseltamivir – Tamiflu® par voie orale pendant 5 jours. Ce traitement doit être pris en même temps que le traitement antibiotique. Il est recommandé de drainer les sécrétions bronchiques grâce à des techniques de kinésithérapie respiratoire. (27)

4. ***Prévention des PAC***

Les principaux moyens de prévention sont les vaccinations, notamment anti-grippale et anti-pneumococcique. Chez les personnes de plus de 65 ans, 90 % des décès sont dus à une pneumonie. C'est pourquoi ils sont ciblés en priorité par les campagnes de vaccination.

a. ***Vaccination anti-pneumococcique***

La vaccination anti-pneumococcique a pour but de réduire la fréquence des pneumonies et infections invasives à pneumocoques, type méningites et septicémies. Elle est obligatoire pour les nourrissons à partir de 2 mois depuis 2018 et est recommandée pour toute la population à risque élevé d'infections à pneumocoque (IP). Les populations à risque comprennent les patients immunodéprimés et les patients immunocompétents mais avec un terrain prédisposant à la survenue d'IP tels que l'insuffisance cardiaque, insuffisance rénale et les pathologies respiratoires comme l'insuffisance respiratoire, BPCO, asthme sévère. La HAS conseille de vacciner ces populations contre la grippe également. Le but est de limiter les complications infectieuses comme les pneumonies à pneumocoques, qui sont les principales complications graves de la grippe. (37)

Il existe deux vaccins :

- Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) (PREVENAR 13®) : peut être utilisé à partir de 2 mois ;
- Vaccin pneumococcique polyosidique non conjugué 23-valent (VPP23) (PNEUMOVAX®) : peut être utilisé à partir de 2 ans.

Le VPP23 peut être utilisé chez les patients à haut risque afin de compléter la couverture vaccinale. (38)

Pour les enfants de moins de deux ans sans facteurs de risques, le schéma vaccinal comprend une primovaccination par deux injections de VPC13 à 2 mois et 4 mois et un rappel à 11 mois.

Pour les enfants de 2 à 5 ans à risque élevé d'IP qui n'ont reçu aucun vaccin, le schéma vaccinal comprend une primovaccination par deux doses de VPC13 à 2 mois d'intervalle puis une dose de VPP23 2 mois après la dernière dose de VPC13. Les enfants déjà vaccinés avec le VPC13 ne recevront qu'une dose de VPP23.

Pour les enfants de plus de 5 ans et les adultes à risque élevé d'IP qui n'ont reçu aucun vaccin, le schéma vaccinal comprend une primovaccination par une dose de VPC13, puis une dose de VPP23 2 mois après la dernière dose de VPC13. Les patients déjà vaccinés avec le VPP23 peuvent recevoir une dose de VPC13 si la vaccination remonte à plus d'un an. Il convient de respecter un intervalle d'au moins 5 ans entre deux VPP23. (37)

Le VPC23 couvre 85 à 90% des souches isolées en clinique, bien que la réponse aux antigènes varie en fonction des sujets et des sérotypes. L'efficacité de ce vaccin a été démontrée dans la prévention des pneumonies chez les sujets jeunes ne présentant pas de facteurs de risques, chez les sujets de plus de 65 ans ou à risques mais immunocompétents. (39) La réponse est cependant moins fréquente chez les personnes âgées et décline plus rapidement. (40) De plus, le vaccin ne réduit ni le portage pharyngé, ni l'incidence des bronchites ou des exacerbations de BPCO. (41)

b. Vaccination anti-grippale

En moyenne, 2,5 millions de cas de grippe ont été recensés en France chaque année. En 2019 – 2020, 3 700 décès sont attribués à la grippe. Selon l'OMS, les épidémies annuelles mondiales sont responsables de 5 millions de cas graves et 290 000 à 650 000 décès tous les ans. En 2019 – 2020, la couverture vaccinale était de 47,8 %. (42,43) L'efficacité de ce vaccin a été démontrée pour la prévention de la morbidité chez les adultes jeunes ou en bonne santé. (44) Chez les personnes âgées, ce vaccin permet de réduire de 50 % les hospitalisations et de 65 % les décès. (45,46) La vaccination du personnel soignant a également un impact significatif chez les patients hospitalisés ou en institution. (15)

C. Pneumonie nosocomiale

Une pneumonie nosocomiale, ou acquise à l'hôpital, est une pneumonie survenant moins de 14 jours après une hospitalisation ou plus de 48 heures après le début d'une hospitalisation, sans notion d'infection ou d'incubation au moment de l'admission. Elle est plus fréquente chez les patients intubés ou sous ventilation mécanique. Plus de 90 % des pneumonies nosocomiales sont des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). C'est la première cause de décès par infection nosocomiale. Il est primordial d'identifier le germe responsable avant d'instaurer l'antibiothérapie. (15,27)

Dans le cas d'une PAVM survenant après 5 à 7 jours de ventilation mécanique et avec une antibiothérapie préalable ou des facteurs de risques de bactéries multirésistantes, les bactéries les plus souvent retrouvées sont des streptocoques, *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM), *H. influenzae*, des entérobactéries types *E. coli* et des bactéries anaérobies. Pour une PAVM tardive, c'est-à-dire après plus de 7 jours de ventilation mécanique, et chez des patients présentant des facteurs de risques de bactéries multirésistantes, les bactéries retrouvées sont des entérobactéries BLSE, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii, S. aureus* résistant à la méticilline (SARM). (27)

D. Pneumonie de l'immunodéprimé

De nombreuses pathologies et traitements peuvent induire une immunodépression : VIH, splénectomie, transplantation, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, granulopénie. Ce terrain favorise la survenue de pneumonies graves et de complications. Les pathogènes responsables de pneumonie chez le patient immunodéprimé varient en fonction de la cause de cette immunodépression. De nombreux pathogènes, opportunistes ou non, peuvent induire une pneumonie. En période de neutropénie, il est plus fréquent de retrouver des bacilles Gram négatif ; alors que des champignons se développeront lors de granulopénies prolongées. *Streptococcus pneumoniae* se développe préférentiellement chez les patients présentant des dysfonctions de la rate. En cas de déficience de l'immunité humorale, ce sont des bactéries encapsulées qui pourront se développer alors qu'en cas de déficit de l'immunité cellulaire, ce sont plutôt des mycobactéries, *Pneumocystis jirovecii* ou *Toxoplasma gondii.* (15)

Pour poser un diagnostic, les médecins ont recours à un panel d'examens plus larges. En plus des examens classiques, il sera demandé une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire pour des analyses

- Cytologiques ;
- Bactériologiques : examen direct, culture sur milieux standards et spécifiques pour rechercher des germes à croissance lente et le bacille de Koch, bactérie responsable de la tuberculose ;
- Virologiques : PCR virales ;
- Myco-parasitologiques : recherche de *Pneumocystis jirovecii* et de filaments aspergillaires.

Il est également réalisé un scanner thoracique et des examens sanguins spécifiques : PCR CMV et antigénémie aspergillaire. (27)

La pneumocystose pulmonaire est une pneumonie induite par un champignon, *Pneumocystis jirovecii*. Il est retrouvé chez des patients présentant une immunodépression. Elle peut être induite par le VIH, une corticothérapie chronique, des immunosuppresseurs suite à une transplantation ou encore une chimiothérapie. D'un point de vue clinique, elle se traduit par une toux sèche et trainante, de la fièvre et une dyspnée. Elle s'installe en quelques semaines chez un patient atteint du VIH, alors qu'elle sera de survenue plus brutale chez un patient immunodéprimé non atteint du VIH. Lors de l'examen direct du liquide bronchoalvéolaire, des kystes du champignon peuvent être mis en évidence. Ils persistent cinq jours au moins après le début du traitement. Une antibiothérapie par cotrimoxazole (= sulfaméthoxazole + triméthoprime) (BACTRIM®) par voie orale est mise en place durant 21 jours. Le cotrimoxazole bloque la transformation de l'acide folique en acide folinique nécessaire à la synthèse d'ADN, fongique mais aussi humain. Ce traitement est donc associé à l'acide folinique pour limiter les effets indésirables. En cas d'intolérance, il est également possible d'utiliser de l'atovaquone par voie orale ou du pentamidine en aérosol. (27)

E. Bronchopneumopathie chronique obstructive

1. Physiopathologie

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou bronchite chronique obstructive est une limitation incomplètement réversible des débits aériens. Cette limitation, généralement progressive, est associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons à des aérocontaminants particulaires ou gazeux. (47) Elle associe des symptômes tels qu'une toux, expectoration, dyspnée d'exercice, infections respiratoires basses répétées ou qui trainent et une obstruction permanente et progressive des voies respiratoires. Différents stades de la maladie sont décrits, en fonction du VEMS et de l'intensité des troubles respiratoires. (15) La prise en charge évolue également en fonction du stade de la maladie. (Tableau 4) Le tabac est incriminé dans 80 % des cas. Les aérocontaminants d'origine professionnelle sont incriminés dans 15 % des cas. La pollution atmosphérique peut être mise en cause dans les exacerbations de BPCO. (47)

Tableau 4 : Stade de la BPCO et stratégie de prise en charge (47,48)

BPCO Stade 0	**BPCO Stade I Peu sévère**	**BPCO Stade II Moyennement sévère**	**BPCO Stade III Sévère**
VEMS / CV ≥ 70 %	VEMS / CV < 70%		
	VEMS ≥ 80 %	30 ≤ VEMS ≤ 80 %	VEMS ≤ 30 %
Obstruction bronchique légère	Obstruction bronchique modérée	Obstruction bronchique sévère	Obstruction bronchique très sévère
Pas de dyspnée d'effort	Pas de dyspnée d'effort	Dyspnée d'effort	Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos
	Toux, expectorations chroniques (non constants)		

Stratégie de prise en charge
Réduction des facteurs de risques (tabac) et amélioration de l'hygiène de vie
Bronchodilatateur à courte durée d'action si besoin
+ Bronchodilatateur à longue durée d'action (association possible si nécessaire)
+ Corticoïdes inhalés associés si exacerbations chroniques
+ Oxygénothérapie si insuffisance respiratoire

2. ***Exacerbation aiguë de la BPCO***

L'exacerbation est l'apparition ou la majoration des symptômes respiratoires suite à un évènement aigu, nécessitant une adaptation du traitement : augmentation des bronchodilatateurs, corticothérapie systémique, antibiotiques. Les exacerbations sont majoritairement d'origine infectieuse. Chez ces patients, le tractus peut être colonisé sans pour autant qu'il ne présente d'infection. L'implantation d'une souche bactérienne ou la prolifération de cette souche augmente de façon considérable les risques d'infections capables d'induire une exacerbation aiguë. Au long cours, cette pathologie s'aggrave par répétition de ces phénomènes

d'exacerbations et de colonisation chronique du tractus respiratoire. Cependant, toutes les exacerbations ne correspondent pas à une inflammation bronchique aiguë et toutes les exacerbations résultant d'une inflammation bronchique ne sont pas d'origine bactérienne. (15)

Dans 40 à 50 % des cas, elle est d'origine bactérienne. Les germes les plus fréquemment isolés en clinique sont *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. Il est également possible de retrouver des entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Streptococcus aureus*. (49) Une exacerbation survient surtout suite à l'acquisition d'une nouvelle souche bactérienne, plutôt que lors d'une augmentation de la charge bactérienne en cas de colonisation préalable du tractus respiratoire. (50) Les virus sont impliqués dans 40 à 60 % des cas, le plus fréquemment en hiver. (51,52) Dans ce cas, la symptomatologie est plus marquée, la guérison plus longue et l'inflammation plus élevée. Les rhinovirus et le VRS sont les virus les plus fréquemment isolés. (53) L'exacerbation est plus sévère en cas de co-infection virale et bactérienne : symptômes plus sévères, aggravation du syndrome obstructif, augmentation de la durée d'hospitalisation. L'inflammation est également plus marquée. (53)

3. ***Prise en charge***

Le diagnostic et le traitement précoce permettent de réduire la mortalité. Le traitement repose essentiellement sur des bronchodilatateurs par voie inhalée. En première intention, les bêta-2-agonistes à courte durée d'action sont utilisés avec les anticholinergiques si besoin. A domicile, la chambre d'inhalation augmente l'efficacité des aérosols pressurisés. A l'hôpital, la voie nébulisée est privilégiée. (47)

En cas de BPCO de stade 0, l'exacerbation est assimilée à une bronchite chronique simple, les antibiotiques ne sont pas recommandés en première intention. Leur utilité sera discutée en fonction du stade de la BPCO, si les expectorations sont purulentes ou en cas de signes de gravité. (48)

En cas de BPCO de stade I et II et sans facteurs de risques, les antibiotiques recommandés sont : amoxicilline (3 g/j), macrolides ou la pristinamycine. (48)

La prise en charge est différente pour les BPCO de stade III ou en présence de facteurs de risques tels que des exacerbations fréquentes (≥ 4 par an), corticothérapie systémique au long cours, comorbidités, antécédents de pneumonie. L'antibiotique doit avoir un spectre plus

large pour augmenter les chances de succès thérapeutiques. De plus ces patients sont plus susceptibles d'être porteurs de bactéries à sensibilité diminuée voire d'être résistantes. Le traitement dure en moyenne 7 à 10 jours. Les antibiotiques recommandés sont :

- Bêta-lactamines :
    - Amoxicilline + AC (3 g par jour d'amoxicilline) ;
    - C2G : céfuroxime ;
    - C3G : cefpodoxime, ceftriaxone par voie IV si prise orale impossible ;
- FQAP : lévofloxacine ou moxifloxacine. (48)

Les posologies recommandées pour ces antibiotiques sont en annexe 3. (48)

F. Mucoviscidose

1. Physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire caractérisée par un dysfonctionnement des glandes exocrines. Il provoque des sécrétions muqueuses abondantes et visqueuses, ainsi que des sécrétions sudorales riches en chlore et sodium. Cette maladie est connue pour toucher le système respiratoire, et également la sphère digestive, le tractus génital et les glandes sudoripares. (3) Les progrès dans la connaissance de la maladie et de ses traitements ont permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie : d'environ 5 ans dans les années 50, elle est de 52 ans actuellement. (54) C'est une maladie à transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les gènes provenant des deux parents doivent être mutés pour que la maladie s'exprime. (3)

La mutation concerne le gène CFTR qui code pour une protéine CFTR située sur la membrane apicale des épithéliums sécrétoires. Elle est exprimée dans de nombreux organes comme les poumons, le foie, les glandes salivaires, les sinus, le pancréas, l'intestin, la vésicule biliaire, la thyroïde, l'utérus ou encore les reins. (55) La protéine CFTR intervient dans le transport membranaire du chlore. Elle contribue à la sortie active de chlore et au transport passif de l'eau selon le gradient osmotique. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la protéine CFTR est défectueuse ou absente. Le chlore et l'eau sont alors retenus dans la cellule. Les sécrétions ne sont donc plus hydratées convenablement et deviennent épaisses et visqueuses. Ce mucus visqueux favorise l'inflammation et le développement des infections. (55)

La principale atteinte concerne le système respiratoire. Elle est caractérisée par une dilatation des bronches, une colonisation bactérienne et fongique par *Aspergillus* et des symptômes de type asthme qui peuvent nécessiter une prise en charge par des bronchodilatateurs, et potentiellement des corticoïdes locaux.

Les principales bactéries retrouvées dans les sécrétions bronchiques sont :

- *S. aureus* : 61,7 % des cas ;
- *P. aeruginosa* : 40 % ;
- *H. influenzae* : 19,7 %. (56)

Dans l'enfance, les patients sont souvent colonisés par *S. aureus* et *H. influenzae*, remplacés, presque systématiquement, par *P. aeruginosa* à l'âge adulte. Il est important de distinguer les différents stades d'infection à *P. aeruginosa*. La primocolonisation correspond à la présence de *P. aeruginosa* dans l'arbre bronchique, sans manifestations cliniques ou signes indirects comme des anticorps spécifiques. Elle survient après une implantation dans la cavité buccale, suivie d'une migration bronchique. La colonisation est déclarée quand la bactérie est présente dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois, avec minimum 3 cultures positives à 1 mois d'intervalle. A ce stade, il est possible qu'il n'y ait ni manifestations cliniques, ni anticorps spécifiques. La colonisation chronique est quasiment impossible à éradiquer. Lorsque la colonisation est associée à des signes directs ou indirects d'infection, le patient souffre alors d'une infection bronchopulmonaire. Elle devient chronique dès lors qu'elle est présente pendant plus de 3 mois. (57)

Les cures répétées d'antibiotiques et l'allongement de la durée de vie des patients, favorisent l'apparition et la sélection de souches multirésistantes. (54) L'évolution de la maladie est synonyme de complications, avec notamment :

- Des exacerbations, qui sont des poussées infectieuses caractérisées par :
    - Une majoration de la toux ;
    - Une augmentation de l'expectoration en volume et purulence
    - Une diminution de la tolérance à l'effort ou du niveau d'effort d'activité physique ;
    - Une perte de poids ou diminution de l'appétit ;
    - Une altération de la fonction respiratoire ;
    - Une augmentation nette de la charge bactérienne dans les prélèvements ;(57)
- Une insuffisance respiratoire chronique due à l'obstruction des bronches, responsable de 90 à 95 % des décès ;
- Des hémoptysies (i.e. crachats de sang). (54)

L'atteinte du système digestif se traduit principalement par :

- Une insuffisance pancréatique caractérisée par une malabsorption des graisses, des vitamines A, D, E, K et des oligo – éléments ;
- Une obstruction intestinale distale ;
- Un reflux gastro – œsophagien ;
- Une atteinte hépatobiliaire avec une possible évolution en cirrhose responsable de 1 à 5 % des décès ;
- Du diabète. (54)

L'atteinte du tractus génital touche autant les femmes que les hommes. Les hommes, chez qui les canaux déférents sont absents, sont stériles dans plus de 95% des cas. Les femmes ont une fertilité diminuée en raison de la viscosité augmentée de la glaire cervicale. Lorsqu'elle sera souhaitée, la conception doit être médicalement assistée et nécessite une étude du risque de mutation du gène chez le conjoint. (54)

Les patients peuvent également être atteints au niveau ORL, par des sinusites, et au niveau rhumatologique par des arthralgies inflammatoires au départ isolées, mais qui peuvent se généraliser. (54)

2. Prise en charge des infections pulmonaires

Dans cette thèse, seuls les traitements des infections pulmonaires seront abordés.

a. Haemophilus influenzae

Pour diminuer la densité bactérienne, voire l'éradiquer, il est recommandé d'utiliser de l'amoxicilline, pour une durée 15 jours à 1 mois. Pour les souches productrices de bêta-lactamase, il est possible d'associer l'acide clavulanique à l'amoxicilline, ou d'utiliser des céphalosporines comme le céfuroxime, le cefpodoxime ou le céfixime. (58)

b. Staphylococcus aureus

C'est une bactérie commensale du pharynx. Près de 66 % des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs de cette bactérie. Il existe deux types de *S. aureus* :

- Les SASM : *S. aureus* sensibles à la méticilline ;
- Les SARM : *S. aureus* résistants à la méticilline ; ils infectent 9,2 % des patients atteints de mucoviscidose.

Les enfants et nourrissons porteurs de cette bactérie ne seront pas traités, car cela augmente la fréquence et la précocité de la colonisation par *P. aeruginosa*. (57)

La stratégie thérapeutique varie en fonction de la sensibilité du *S. aureus* à la méticilline. Le traitement de première intention pour une infection à SASM comprend une bêta-lactamine par voie orale, qui peut être associée à l'acide fusidique, pendant au moins 14 jours. Si l'utilisation de bêta-lactamine n'est pas possible, elle peut être remplacée par la rifampicine, toujours associée à l'acide fusidique. En cas d'infection concomitante à *S. aureus* et *H. influenzae,* il est recommandé d'associer l'amoxicilline et l'acide clavulanique. Si l'infection persiste pendant plus de 15 jours, il est possible de poursuivre le traitement par bêta-lactamine pendant 1 à 3 mois. (57)

Pour un SARM, une bithérapie pristinamycine – rifampicine est recommandée en première intention. Les alternatives comprennent les glycopeptides, la vancomycine et la teicoplanine, mais également le linézolide, pour les patients de plus de 18 ans. La forme IV est privilégiée en cas d'infections graves. (57)

Les antibiotiques et les posologies recommandés dans la prise en charge des infections à *S. aureus* chez les patients atteints de mucoviscidose sont renseignées dans les tableaux 5 (57,59–65) et 6. (57,66–74)Tous les antibiotiques n'ont pas été cités, mais le traitement mis en place dépend principalement de la sensibilité du germe.

*Tableau 5 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie orale pour le traitement des infections à S. aureus (*57,59–65)

Antibiotique	**Posologie (E : enfants / A : adultes)**		**Nombres de prises par jour**	**Posologie journalière maximale**
Acide fusidique	E	30 à 50 mg/kg	2 - 3	1 500 mg
	A	500 mg		
Amoxicilline + acide clavulanique	E	40mg / 5 mg /kg à 80 mg / 10mg /kg	3	3 000 mg / 375 mg
	A	1 g / 125 mg	3	
Ciprofloxacine	E	20 mg/kg	2	750 mg par dose
	A	500 à 750 mg	2	
Erythromycine	E	30 à 50 mg/kg/j	2 à 3	3 g
	A	1 g		
Linézolide (AMM pour > 18 ans)	A	600 mg	2	1 200 mg
Cloxacilline	E	50 mg/kg/j	3	3 à 4 g
	A	50 mg/kg/j		
Pristinamycine	E	50 mg/kg/j	2 à 3	4 g
	A	1 g		
Rifampicine	20 à 30 mg/kg/j		2	600 mg/j

Tableau 6 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie IV pour le traitement des infections à S. aureus (57,66–74)

Antibiotique	**Posologie journalière (E : enfants / A : adultes)**		**Nombres de prises par jour**	**Posologie journalière maximale**
Amikacine	15 à 35 mg/kg		2 à 3	35 mg/kg
Amoxicilline + acide clavulanique (AC)	E	25 mg / 5 mg /kg	2 à 3	AC : 5 mg /kg par prise 20 mg /kg/j
	A	1 g / 200 mg	3	AC : 1,2 g par jour 200 mg si injecté
Ciprofloxacine	E	10 mg/kg	3	1 200 mg/j
	A	400 mg	2 à 3	
Linézolide (AMM pour > 18 ans)	A	600 mg	2	1 200 mg
Oxacilline	E	100 à 200 mg/kg	4 à 6	12 g
	A	8 à 12 g		
Rifampicine	20 à 30 mg/kg/j		2	600 mg/j
Teicoplanine	E	Dose de charge : 10 mg/kg	2	12 mg/kg
		Entretien : 6 à 10 mg/kg	1	
	A	Dose de charge : 6 mg/kg	2	
		Entretien : 6 mg/kg	1	
Tobramycine	3 mg/kg		3	5 mg/kg
Vancomycine	E	10 à 15 mg/kg	4	2 g par dose
	A	15 - 20 mg/kg	4	

c. ***Pseudomonas aeruginosa***

(1) Primocolonisation

Le but premier est de retarder au maximum la primocolonisation. Il existe différents protocoles en fonction des pays, et il n'y pas de consensus international à ce sujet. Les équipes françaises associent deux antibiotiques bactéricides, des bêta-lactamines et des aminosides, par voie IV pendant 14 à 21 jours. Il est possible, par la suite, de traiter le patient avec des aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois. Les deux antibiotiques utilisés préférentiellement sont la ceftazidime et la tobramycine. (57)Les équipes danoises utilisent, quant à elles, un protocole en 3 étapes :

1) Association ciprofloxacine (30 mg/kg/j en 2 prises) par voie orale et d'aérosols de colistine (1 M UI x 2/j) pendant 21 jours.
2) Si *P. aeruginosa* est isolé plus d'une fois en 6 mois : association de ciprofloxacine à la même dose et aérosols de colistine (2 M UI x 3 / j) pendant 21 jours.
3) Si *P. aeruginosa* est isolé une 3e fois en 6 mois : association de ciprofloxacine à la même dose et aérosols de colistine (2 M UI x 3 / j) pendant 3 mois. (57)

(2) Infection chronique

Le but du traitement est de diminuer la densité bactérienne, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire.

Les exacerbations doivent être traitées par voie IV. L'antibiotique sera choisi en fonction de l'antibiogramme et des réponses aux traitements précédents. Les recommandations portent sur une bithérapie bêta-lactamine et tobramycine pendant au moins 14 jours. En cas de souches multirésistantes, il est conseillé d'utiliser une trithérapie en ajoutant la ciprofloxacine par voie orale. La colistine par voie IV peut être utilisée, mais il n'est pas recommandé de poursuivre la nébulisation d'antibiotiques pendant la cure. (57)

L'infection chronique peut être traitée par des cures d'antibiotiques par voie IV tous les 3 mois, mais également par des antibiotiques nébulisés. Trois antibiotiques ont l'AMM pour le traitement des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de

mucoviscidose : la tobramycine, l'aztréonam et la colistine. La tobramycine et l'aztréonam peuvent être utilisés par cure de 28 jours, suivie d'une fenêtre de 28 jours sans traitement. Ces antibiotiques sont utilisables à partir de 6 ans. En cas d'aggravation clinique ou d'augmentation des symptômes respiratoires, le patient devra être traité par un antibiotique par voie IV. (57)Les posologies et antibiotiques recommandés dans le traitement des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de la mucoviscidose sont renseignés dans les tableaux suivants : tableau 7 pour la voie orale (57,60,75), tableau 8 pour la voie IV (57,66,68,73,76–84) et tableau 9 pour la voie nébulisée. (57,85–87)

Tableau 7 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie orale pour le traitement des infections à P. aeruginosa (57,60,75)

Antibiotique	**Posologie (E : enfants / A : adultes)**		**Nombres de prises par jour**	**Posologie journalière maximale**
Azithromycine	A	250 à 500 mg par jour	1 à 2	500 mg
Ciprofloxacine	E	20 mg/kg	2	750 mg par dose
	A	500 à 750 mg	2	

Tableau 8 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie IV pour le traitement des infections à P. aeruginosa (66,68,73,76–84)

Antibiotique	**Posologie journalière (E : enfants / A : adultes)**	**Nombres de prises par jour**	**Posologie journalière maximale**
Amikacine	15 à 35 mg/kg	2 à 3	35 mg/kg
Aztréonam (AMM pour > 18 ans)	1 à 2 g en fonction de la sévérité de l'infection	2 à 4	8 g

Ceftazidime	E	100 à 150 mg/kg/j	3	6 g
	A	100 à 150 mg/kg/j	4	9 g
Ciprofloxacine	E	10 mg/kg	3	1 200 mg/j
	A	400 mg		
Colistine	E	75 000 à 150 000 UI	3	150 000 UI
	A	9 M UI/j	2 à 3	12 M UI
Imipenem / Cilastatine	3	15 mg / 15mg ou 25 mg / 25 mg	3	4 000 mg / 4 000 mg
	A	500 mg / 500 mg ou 1000 mg / 1 000 mg	4 ou 3 à 4	
Meropenem	E	40 mg/kg	3	2 g par dose
	A	2 g	3	
Pipéracilline	E	200 à 300 mg/kg/j si infection sévère	3 à 4	12 g
	A	200 mg/kg/j	3 à 4	
Pipéracilline / Tazobactam	E	80 mg / 10 mg à 100 mg / 12,5 mg	3 à 4	12 g / 2 g
	A	4 g / 0,5 g	3 à 4	
Ticarcilline	12 à 15 g/j		3 à 6	15 g
Ticarcilline / AC	E	225 mg /15 mg /kg/j à 300 mg / 20 mg /kg/j	3 à 4	AC : 5 mg/kg par prise 20 mg / kg/j
	A	3 g / 200 mg	3 à 6	Ticarcilline. : 15 g AC : 1,2 g par jour 200 mg si injecté
Tobramycine		3 mg/kg		5 mg/kg

Tableau 9 : Antibiotiques et posologies recommandés par voie nébulisée pour le traitement des infections à P. aeruginosa (57,85–87)

Antibiotique	Posologie (E : enfants / A : adultes)		Nombres de prises par jour	Posologie journalière maximale
Aztréonam (AMM pour > 6 ans)	75 mg		3	
Colistine	E	0,5 à 1 M UI	2	2 M UI par jour
	A	A partir de 2 ans : 1 à 2 M UI	3	6 M UI par jour
Tobramycine (AMM pour > 6 ans)	100 à 300 mg		2	

G. *Infection à SARS-CoV-2 (COVID-19)*

Le SARS-CoV-2, acronyme de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2, également appelé COVID-19 pour Corona Virus Disease 19, est apparu à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. (88) Il est responsable de la pandémie mondiale actuelle. Au 14 novembre 2020, plus de 50 millions de cas étaient confirmés avec plus de 1 300 000 décès sur les 5 continents. (89) La létalité du virus est plus faible que celle des deux précédents coronavirus. Elle est de l'ordre de 2,5 % pour le SARS-CoV-2 alors qu'elle était de 10 % pour le SRAS (2002 – 2004) et de près de 35 % pour le MERS-CoV. Cependant, la transmission est bien plus rapide avec un plus grand nombre de morts. (89,90)

1. *Physiopathologie*

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN, de la famille des Coronaviridae. Il est responsable d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. (90,91) Le virus se transmet par inhalation de gouttelettes lors de contacts étroits (moins d'un mètre pendant au moins 15

minutes). La constante permettant d'évaluer le nombre de personnes contaminées par un même patient, appelée R0, s'élève entre 2,6 et 4,71. (92) La durée moyenne d'incubation est de 5,2 jours, les extrêmes allant de 2 à 11 jours. (93) Ce virus a une affinité particulière pour les sphères respiratoires, digestives, neurologiques mais peut également toucher tous les organes. (94) Ce virus, neurotrope, peut léser les cellules cérébrales par réplication locale. Il entraine une lyse cellulaire, une phagocytose des cellules gliales, une infiltration périvasculaire ainsi qu'une très forte inflammation locale. (95)

La physiopathologie est encore mal élucidée mais il semblerait que le SARS-CoV2 endommage les lymphocytes T et induise une lymphocytopénie, qui déclencherait une tempête de cytokines responsable de réponses inflammatoires importantes. Cette inflammation excessive cause des dommages vasculaires avec des microthromboses, pulmonaires avec apparition de fibrose mais aussi des dommages neurologiques. (95) De plus, le SARS-CoV-2 se fixe sur une protéine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2). Cette enzyme est exprimée au sein de multiples tissus comme le cœur, les reins, le système nerveux, les muscles squelettiques. Le niveau d'expression variable de cette enzyme explique la variabilité des symptômes et leur sévérité. (96)

2. ***Manifestations cliniques***

La maladie évolue en deux ou trois phases :

- Une phase d'incubation (environ 5 jours) ;
- Une phase symptomatique, plus ou moins exprimée ;
- Une possible phase d'aggravation des symptômes respiratoires avec une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) environ 8 jours après. Cette phase serait liée à l'hyperinflammation induite par la tempête cytokinique. (95)

L'expression de la maladie est polymorphe, mais les sphères ORL et pulmonaires sont les plus touchés. Les principaux symptômes sont la fièvre (89 %), la toux (67 %), l'asthénie (38 %), la dyspnée (20 – 40 %). (95) Les complications en SDRA sont possibles et leur apparition, variable en fonction des études, oscille entre 3,4 et 42 %. La mortalité liée à cette complication est d'environ 50 %. (97) Les patients de plus de 50 ans, les hypertendus ainsi que les diabétiques sont plus susceptibles de développer un SDRA. (95) Les formes asymptomatiques sont estimées à près de 50%. (95)

Les manifestations ORL sont principalement des céphalées, obstruction nasale, agueusie, perte du goût (85,6 %), anosmie, perte d'odorat (88 %). (95,98) Les manifestations cardiaques sont également fréquentes avec des atteintes myocardiques directes, via le récepteur à l'ACE 2, ou indirectes par infarctus, la rupture de plaque étant favorisée par l'infection ou secondaire à la tempête cytokinique. Une haute incidence de troubles thromboemboliques a été rapportée. Des arythmies sont également favorisées par l'hypoxie ou l'inflammation. (99)
Au niveau neurologique, il a été rapporté des cas d'encéphalopathies, de myélites, de troubles de la vigilance mais aussi des syndromes périphériques tels que des douleurs neuropathiques. (95) Des manifestations digestives ont été rapportées avec diarrhées (4 %), vomissements (5 %) et atteintes hépatiques due à l'expression du récepteur à l'ACE 2 dans le foie. (95)

Le SARS-CoV-2 peut également atteindre les reins, induisant des protéinurie et hématurie. (100) Il peut toucher la sphère oculaire et déclencher des conjonctivites avec hyperémie et augmentation des sécrétions. (101) Les lésions cutanées sont caractérisées par un rash cutané, des rougeurs, une urticaire diffuse ou des vésicules et des engelures. (102)

Actuellement, la prise en charge des malades repose sur des traitements symptomatiques et de l'oxygène si nécessaire. Si ce n'est pas suffisant, les patients sont placés sous ventilateur. La réanimation est réservée aux formes les plus graves afin de suppléer les organes défaillants. (103)

III. Antibiotiques : pharmacologie et administration

Un antibiotique est une molécule capable d'inhiber la croissance des bactéries ou de les tuer. La première molécule issue du vivant a été découverte par Flemming en 1928. Il remarque qu'une colonie de *Penicillium notatum* inhibe la croissance de *S. aureus*, lors d'une contamination accidentelle d'une boîte de Pétri. Les structures chimiques des molécules sont désormais modifiées afin d'améliorer l'activité des antibiotiques ou leurs paramètres pharmacocinétiques. (104)

Pour être utilisés en clinique, les antibiotiques doivent être actifs sur les bactéries, sans affecter l'hôte. La stratégie consiste à cibler une voie métabolique absente ou peu présente chez l'hôte ou d'atteindre une cible spécifique chez les bactéries.

Il existe alors quatre grands groupes d'antibiotiques, en fonction de leur action pharmacologique :

- Inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne : bêta-lactamines, glycopeptides ;
- Inhibiteur de la synthèse des protéines : macrolides, aminosides ;
- Inhibiteur de la synthèse de l'acide nucléique : quinolones ;
- Inhibiteur de synthèse de l'acide folique : sulfamides ;

Certains antibiotiques ont également des mécanismes complexes, ciblant d'autres voies métaboliques. Ils ne seront pas détaillés dans cette thèse. (104)

Ils se distinguent en fonction de leur activité. Les antibiotiques bactéricides sont capables de tuer les bactéries. Les antibiotiques bactériostatiques inhibent seulement leur croissance. Ils n'éradiquent donc pas l'infection mais facilitent l'élimination par le système immunitaire. Il est préférable d'utiliser des molécules bactéricides en cas d'infection grave ou si le patient est immunodéprimé. Les macrolides et les sulfamides sont bactériostatiques. Les bêta-lactamines, fluoroquinolones, aminosides et synergistines sont, quant à eux, bactéricides. (104)

Les antibiotiques sont également classés en 3 catégories en fonction de leur profil pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) : temps dépendants, concentrations dépendants et mixtes ou AUC (surface sous courbe) dépendants. Les bêta-lactamines et les macrolides vrais sont des antibiotiques temps dépendants, pour lesquels la concentration doit rester le plus longtemps au-dessus de la CMI (concentration minimale inhibitrice) sur un intervalle de prise (T>CMI). Le but est d'optimiser le temps d'exposition. Les antibiotiques concentrations dépendants, comme les aminosides, sont des antibiotiques pour lesquels le ratio concentration maximale libre (*f*Cmax) / CMI doit être le plus élevé possible. Le paramètre à optimiser dans ce cas est la concentration. Les antibiotiques mixtes dits AUC dépendants sont des antibiotiques pour lesquels l'index pharmacologique est le rapport AUC/CMI, qui permet d'évaluer la quantité totale de médicament auquel l'organisme est exposé. Le but est d'optimiser la dose. (104)

A. Choix de l'antibiotique

Le choix de l'antibiotique repose sur différents paramètres : l'agent pathogène, la pharmacologie du médicament et la physiologie du patient.

1. Agent pathogène

L'antibiotique doit être actif sur le pathogène. Cela nécessite une identification précise de la bactérie et la détermination de sa sensibilité aux antibiotiques. Cependant, pour les bactéries à croissance longue, comme les mycobactéries, ou si l'infection est grave, le traitement mis en place est probabiliste. Le but est de contenir l'infection en utilisant un antibiotique à spectre large qui sera remplacé par un traitement ciblé une fois la bactérie identifiée. (104)

2. Pharmacologie du médicament

L'antibiotique est choisi en fonction de sa pharmacologie. La dose et la voie d'administration doivent permettre d'obtenir une activité suffisante et adaptée au site de l'infection. Les propriétés physico-chimiques influencent la distribution. Par exemple, les macrolides s'accumulent au niveau cellulaire, la concentration cellulaire est donc bien différente de la concentration sérique. L'activité au niveau du site d'infection peut dépendre de la teneur en O_2 et du pH. (104)

Tous les médicaments présentent également des interactions. Certaines molécules sont incompatibles et s'inactivent comme les bêta-lactamines et les aminosides ou encore les aminosides et l'héparine. L'absorption intestinale des tétracyclines est diminuée par les sels de calcium par complexation. Ce phénomène est également observé pour les fluoroquinolones et les ions magnésium et aluminium. L'absorption intestinale des fluoroquinolones est ralentie si le pH gastrique est abaissé par des antiacides comme les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antihistaminiques type ranitidine ou cimétidine. (104)

Certains médicaments sont métabolisés par le foie, notamment par le cytochrome P450 (CYP). Les cytochromes sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme des

substrats endogènes ou exogènes, notamment des médicaments. Une majeure partie des CYP sont retrouvés dans le foie (30 à 50 %) et une petite partie dans l'intestin. Il existe différentes sous familles impliquées dans le métabolisme des médicaments : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP 3A4. Le CYP3A4 est le plus important en termes de quantité et il est impliqué dans le métabolisme de 50% des médicaments. L'activité de ces CYP peut être soumise à des variations suite à l'administration de molécules exogènes. Cette variation d'activité va impacter directement les effets des médicaments métabolisés par ces CYP. (105)

En cas d'induction enzymatique, le métabolisme est augmenté et l'élimination du médicament est plus rapide. Elle concerne principalement les CYP2C et CYP3A. L'induction est progressive et maximale en 10 à 15 jours, mais disparait à l'arrêt de l'inducteur. Les principaux inducteurs sont le millepertuis, le tabac, l'alcool consommé de manière chronique mais aussi certains médicaments. Les principaux médicaments inducteurs sont les anticonvulsivants comme la carbamazépine – TEGRETOL®, l'oxcarbazépine – TRILEPTAL® et les anti-infectieux : la rifampicine la griséofulvine (antifongique), et certains antirétroviraux comme l'éfavirenz, la névorapine. (105)

En cas d'inhibition enzymatique, soit le CYP est inactivé par l'inhibiteur, soit il existe, au niveau du même CYP une compétition entre deux substances administrées de manière concomitante et métabolisées par ce CYP. En ralentissant le métabolisme, les concentrations sériques sont alors augmentées, ainsi que le risque d'effets indésirables. De nombreuses molécules sont inhibitrices comme les antifongiques azolés (kétoconazole et le fluconazole) mais aussi les macrolides (érythromycine, clarithromycine, josamycine). La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2, les macrolides le CYP3A4 par exemple. (105)

3. ***Physiologie du patient***

Pour finir, l'antibiotique doit être adapté au patient : ses capacités physiologiques, la gravité de l'infection et son système immunitaire. Les infections graves sont favorisées par des contextes d'immunosuppression, de déficit en polynucléaires, d'altération des fonctions rénales, hépatiques ou d'immobilisation. En cas d'infections graves, les synergies d'antibiotiques augmentent les chances de succès du traitement, et limitent également le risque d'émergence de résistances. (104)

L'âge est un facteur important puisqu'il intervient directement sur la pharmacocinétique des médicaments en altérant l'absorption et l'élimination du médicament. Par exemple,

l'absorption des fluoroquinolones diminue avec l'âge car l'acidité gastrique diminue. L'élimination rénale est diminuée chez les nouveaux nés et chez les personnes âgées. Il existe un risque de surcharge avec les pénicillines et les aminosides, qui sont à utiliser avec prudence. Certains antibiotiques nécessitent un ajustement posologique en fonction de l'état rénal du patient. Les antibiotiques éliminés par voie rénale sont concernés comme les bêta-lactamines, les fluoroquinolones et les sulfamides. Les aminosides sont, quant à eux, contre indiqués en cas d'insuffisance rénale car ils sont néphrotoxiques. Ils peuvent entrainer une protéinurie, une augmentation de l'urémie et de la créatininémie voire une anurie. Elle est cependant réversible à l'arrêt du traitement. (104)

Les antibiotiques seront également à utiliser avec prudence chez les femmes enceintes ou allaitantes. Les antibiotiques les plus surs sont les pénicillines, céphalosporines, macrolides. La rifampicine est utilisable à partir du 2^{e} trimestre. En cas d'utilisation impossible d'un de ses antibiotiques ou d'allergie de la patiente, le traitement se fera en fonction de la gravité de l'infection. Certains antibiotiques sont contre indiqués car ils sont foeto-toxiques : les aminosides sont néphrotoxiques et ototoxiques, les fluoroquinolones sont responsables d'arthropathies, les tétracyclines colorent les dents. Lors de l'allaitement, il conviendra d'utiliser des antibiotiques utilisables chez l'enfant. Les fluoroquinolones et les sulfamides (risque de malformations) seront tout de même éviter. (104)

B. Mode d'administration des médicaments

1. Voie orale

Certains antibiotiques peuvent être administrés par voie orale si l'absorption intestinale et la biodisponibilité sont bonnes. C'est le cas de certaines pénicillines comme l'amoxicilline, des macrolides, des fluoroquinolones et des sulfamides. L'amoxicilline présente une activité dépendante du temps, il faudra donc l'administrer fréquemment pour maintenir une concentration efficace au niveau du site de l'infection. L'absorption orale des fluoroquinolones est bonne, mais pourra être ralentie par l'alimentation ou diminuée en présence d'antiacides. (104) Par exemple, les comprimés de lévofloxacine peuvent être pris indépendamment des repas. Pour limiter les troubles digestifs, il est conseillé de prendre les antibiotiques au cours de repas. L'absorption des fluoroquinolones est légèrement augmentée si elle est prise à jeun. En

cas de traitement concomitant par des cations polyvalents, des compléments minéraux à base de calcium, magnésium ou fer, des chélateurs du phosphate, sucralfate ou antiacides, les fluoroquinolones doivent être prises 1 à 2 heures avant ou 4 heures après les médicaments. (106)

2. ***Voie intraveineuse***

D'autres antibiotiques présentent une absorption digestion faible voire nulle ou sont détruits par l'acidité gastrique. Ils devront alors être administrés par voie veineuse, ils retrouvent ainsi directement dans le sang. Il s'agit de certaines pénicillines comme la pipéracilline, les carbapénèmes, les monobactames ou encore les céphalosporines. (104)

3. ***Voie nébulisée***

Les poumons bénéficient d'une voie d'abord particulière et directe par nébulisation des médicaments. Cela consiste en l'administration d'un médicament par inhalation sous forme de fines particules en suspension dans un gaz pour obtenir une action locale. (107) Le but est d'atteindre les alvéoles bronchiques où l'accumulation du médicament est rendue possible par l'absence de clairance mucociliaire. Les médicaments sont alors uniquement soumis à la dissolution de la molécule et l'activité macrophagienne. (108)

Les molécules les plus grosses, de plus de 3 µm, restent dans les voies aériennes supérieures : l'oropharynx, la trachée, les grosses bronches. Les molécules plus petites peuvent atteindre les bronchioles terminales. Elles risquent cependant d'être expirées car la majeure partie reste en suspension. (109)

Il existe trois types de dispositifs permettant d'administrer directement les médicaments au niveau pulmonaire. Ils peuvent être administrés sous forme de poudre par des inhalateurs de poudre sèche, mais aussi sous forme liquide avec des aérosols doseurs ou des nébuliseurs. Dans l'idéal le dispositif doit être simple, pratique, peu couteux et portable. Il doit également produire un aérosol de taille adéquate, de manière reproductible et protéger les caractères physico-chimiques des médicaments. (110)

a. Inhalateurs de poudre sèche

Ces dispositifs ont été développés dans les années 60. Ils sont utilisés dans les traitements classiques des voies pulmonaires pour leur exactitude et reproductibilité, favorisant ainsi l'adhésion des patients au traitement. Actuellement, il existe une vingtaine d'inhalateurs de poudre sèche sur le marché. (111) Pour obtenir la dose de médicament, le patient doit vider ses poumons dans une expiration longue suivie d'une inspiration lente et profonde dans l'inhalateur. Si deux bouffées successives sont prescrites, il est important d'effectuer le protocole deux fois de suite en laissant environ une minute entre les deux bouffées. Il existe deux types d'inhalateurs de poudre sèche : les passifs qui utilisent l'inspiration du patient comme source d'énergie et les actifs qui utilisent de l'air comprimé, une vibration électrique ou la chaleur. (112) Certains demandent une grande capacité respiratoire nécessitant un gros effort de la part du patient. (113) Ils ne pourront donc pas être utilisés chez les patients présentant une capacité inspiratoire affaiblie, dans le cas de l'asthme ou de la BPCO, mais aussi chez les enfants ou personnes âgées. Ils ne sont d'ailleurs pas recommandés chez les enfants de moins de 5 ans. Leur principal avantage est qu'ils ne demandent pas de coordination main-bouche. (111)

Figure 5 : Exemples d'inhalateurs de poudre sèche (Turbuhaler (1), Diskus (2) et Aerolizer (3))

Ces inhalateurs peuvent contenir des doses unitaires ou des doses multiples. Dans les unitaires (Breezhaler, Aerolizer) (Figure 5), le principe actif est contenu dans une gélule qui est percée dans le dispositif juste avant l'utilisation. Les multi-doses sont prêts à l'emploi et nécessitent seulement d'être armés pour libérer le principe actif. Les Diskus ou Turbuhaler (Figure 5) contiennent des compteurs de doses. Contrairement aux autres dispositifs, la visualisation de la poudre dans la cupule de l'inhalateur ou dans la gélule permet de confirmer la prise de l'intégralité de la dose. (3)

Les inhalateurs de poudre sèche ne semblent pas compatibles avec les antibiotiques : pour obtenir les concentrations nécessaires aux traitements, il faudrait probablement utiliser de grandes quantités de poudres donc plusieurs gélules ou doses par prise. De plus, il existe une variation interindividuelle liée à l'inspiration et l'appareil utilisé, pouvant influer sur la dose délivrée au niveau pulmonaire. Cela présente un fort risque de sous-dosage en antibiotiques, favorisant l'apparition de résistances bactériennes. (113) De plus, tous les principes actifs ne sont pas utilisables sous forme sèche, comme la gentamycine qui présente une forte hygroscopie. (114)

b. Aérosols doseurs

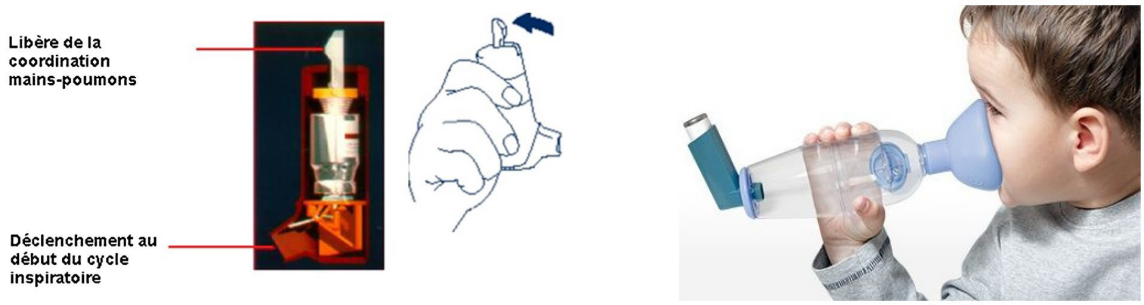
Les aérosols doseurs contiennent le principe actif sous forme liquide, en solution ou en suspension dans un flacon avec du gaz propulseur. La dose à délivrer est calibrée par une valve. Chaque pression sur l'aérosol propulse le principe actif à grande vitesse pour qu'il soit inhalé. (Figure 6) (109) Ils ont été mis au point dans les années 50, et sont à ce jour les dispositifs les plus vendus et les plus utilisés. De la même façon que pour les inhalateurs de poudre sèche, le patient doit expirer pour vider ses poumons, placer l'aérosol doseur au niveau de ses lèvres puis inspirer lentement et profondément tout en déclenchant le la libération du principe actif. Cette inspiration doit être suivie d'une rétention pour permettre le dépôt des particules inhalées dans les poumons. L'inspiration ne doit pas être trop rapide et brutale pour éviter l'accumulation du produit au niveau pharyngé. Leur principal inconvénient est la coordination main – bouche indispensable. (6,110)

Pour s'affranchir de cet inconvénient majeur, il existe des chambres d'inhalation. Elles sont conseillées principalement chez les enfants de moins de 6 ans, mais également chez les adultes qui ne peuvent coordonner la libération de la dose avec leur inspiration. Pour s'adapter au mieux à la morphologie du patient et à sa capacité respiratoire, il existe des masques de

différentes tailles ainsi que des embouts buccaux. L'embout buccal est réservé aux adultes qui sont capables de respirer seulement par la bouche. L'aérosol doseur doit être inséré dans la chambre d'inhalation (Figure 7) et le produit pulvérisé dans la chambre. Le patient doit effectuer dix cycles respiratoires dans le masque. Il est possible de compter les cycles respiratoires en observant les mouvements de la valve située entre le masque et le réservoir d'air. De la même façon que pour les inhalateurs de poudres sèches, si deux bouffées sont prescrites, elles ne doivent pas être pulvérisées en même temps dans la chambre. Le protocole doit être répété deux fois, en laissant environ une minute entre les deux. Il est important de préciser au patient que la chambre doit être nettoyée à l'eau savonneuse et qu'elle doit sécher à l'air libre. Il ne faut pas l'essuyer car cela crée de l'électricité statique au niveau des parois. Elle risque d'attirer les particules médicamenteuses et diminuer la dose délivrée.(6,111,112,115)

Il existe également des systèmes Autohaler, comme dans le QVAR® ou l'AIROMIR® (Figure 7), qui se déclenchent seuls. Il faut simplement armer le dispositif et la délivrance de la dose se fait avec une inspiration lente. Ces systèmes peuvent être utilisés à partir de 7 ans. (115)

Figure 6 : Exemples d'aérosols doseur
(Respimat (1), Respihaler (2), Aérosol doseur (3))



1 2

Figure 7 : Système Autohaler (1), Chambre d'inhalation (2)

c. ***Nébuliseurs***

Les nébuliseurs sont les plus anciens dispositifs d'administration pulmonaire des médicaments. Ils ont été utilisés pour la première fois à la fin des années 30. Leur développement, dans les années 80, a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose et d'infection à *P. aeruginosa*. (108) Ils produisent des microgouttelettes à partir d'une solution liquide ou d'une suspension. Bien que cette technique permette la délivrance de fortes doses de principe actif, l'efficacité de la délivrance et la reproductibilité des doses sont faibles. (112,116,117)

Le système de nébulisation comprend :

- Un générateur, source d'énergie ;
- Un dispositif de conversion du liquide en aérosol, le nébuliseur à proprement parler ;
- Un circuit de délivrance constitué d'une tubulure et d'une interface patient. (107)

(1) Générateurs

Il existe trois types générateurs d'aérosol : les aérosols pneumatiques, ultrasoniques et à tamis.

- Générateur pneumatique

Ce générateur produit un aérosol grâce à de l'air comprimé. L'air va, par un gicleur, augmenter sa vitesse et provoquer une dépression qui aspire le liquide de la cuve et le propulse sur un impacteur. La solution est alors fragmentée en fines particules liquides entrainées vers

la sortie par le flux d'air. Les particules les plus grosses retombent dans la cuve où elles seront à nouveau aspirées pour produire des particules de taille convenable. (107)

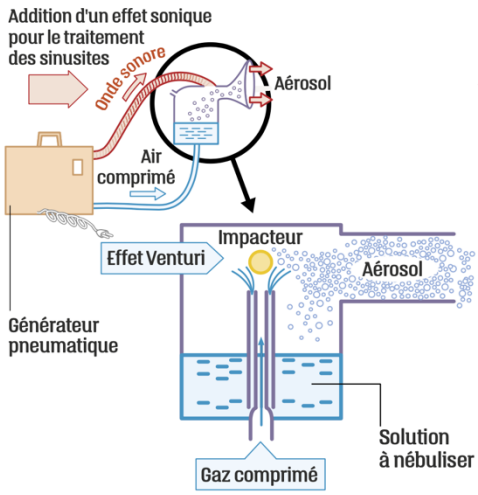


Figure 8 : Nébuliseur pneumatique (107)

Il existe trois types de nébuliseurs pneumatiques : les nébuliseurs standards, à fonction sonique et à fonction manosonique.

Les nébuliseurs standards produisent un aérosol constant, identique en phase inspiratoire et en phase expiratoire, qui induit une perte de produit. Pour diminuer cette perte, il existe différents dispositifs comme des valves qui permettent de calquer la production d'aérosol sur la respiration du patient ou des nébuliseurs dosimétriques qui ne délivrent l'aérosol que lorsque le patient inspire. Ces nébuliseurs s'utilisent avec des embouts buccaux ou des masques naso-buccaux. Ils sont compatibles avec toutes les molécules. (107)

Les nébuliseurs à fonction sonique ajoutent au compresseur pneumatique des vibrations soniques de 100 Hertz. Ils sont utilisés avec un embout buccal ou un masque naso-buccal pour les traitements des sinus. (107)

Les nébuliseurs à fonction manosonique ajoutent une surpression supplémentaire à la fonction sonique. Cette surpression est temporaire et synchronisée à la déglutition du patient. Ils sont utilisés pour traiter les trompes d'Eustache. (107)

- Générateur ultrasonique

Cet appareil génère donc un aérosol grâce à des ultrasons. Il contient un quartz qui vibre à haute fréquence. Cette vibration est transmise au liquide dans la cuve, produisant ainsi un aérosol. Il existe deux types d'appareils : certains propulsent l'aérosol dans les voies pulmonaires du patient alors que d'autres fonctionnent avec l'inspiration du patient pour aspirer l'aérosol. Il est possible d'utiliser des embouts buccaux ou des masques naso-buccaux avec ces générateurs. (107)

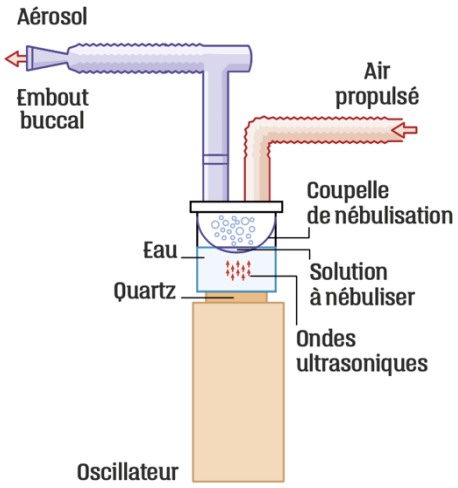


Figure 9 : Nébuliseur ultrasonique (107)

Ces générateurs ne sont pas compatibles avec toutes les molécules. Ils sont incompatibles avec les solutions huileuses ou certaines suspensions. Il est possible de rajouter des fonctions d'humidification et de réchauffement de l'air pour les patients ventilés ou trachéotomisés chez qui la muqueuse est asséchée. (107)

- Générateur à tamis ou à membrane

Dans ces générateurs, le passage du courant sur le tamis va entrainer une vibration du tamis par contraction et dilatation. Une pompe va projeter la solution sur ce tamis qui va créer un aérosol avec des particules calibrées. Il est possible d'utiliser un embout nasal ou un masque bucco-nasal. (107)

Ces générateurs sont compatibles avec les solutions huileuses. Les principaux avantages de ces nébuliseurs sont que le volume nébulisé est faible, qu'il n'y a pas de volume résiduel et que le temps de nébulisation est plus court, 3 à 6 minutes contre une vingtaine de minutes pour

les autres. Cependant, il faut que le patient maitrise sa respiration : l'effet est maximisé par une inspiration buccale lente et profonde. La respiration nasale ne doit pas être utilisée. (107)

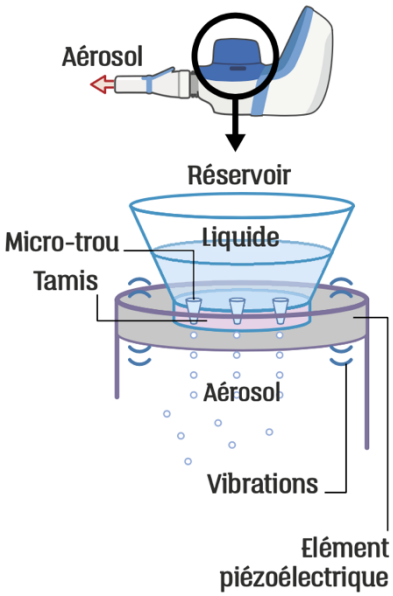


Figure 10 : Nébuliseur à tamis (107)

(2) Interfaces patients

- Masque bucco-nasal

Il est compatible avec tous les appareils. Il est recommandé chez les patients incapables de respirer seulement par le nez ou par la bouche. Cela concerne donc les enfants, surtout de moins de 5 ans mais également chez les personnes âgées. L'efficacité pour les traitements des pathologies pulmonaires est diminuée par rapport à un embout buccal ou nasal : une grande partie de produit reste dans la cavité buccale. (107)

- Embout buccal

C'est l'interface la plus efficace pour le traitement des affections bronchopulmonaires. Il favorise le dépôt dans la trachée et les bronches car le nez est court-circuité. L'embout se place dans la bouche, lèvres serrées et est tenu avec les dents. Il n'est pas indiqué dans les pathologies ORL. (107)

- Embout nasal

Cette interface est utilisable seulement avec les nébuliseurs à fonction sonique. Il est à utiliser spécialement pour les pathologies ORL comme les rhinites ou sinusites. (107)

- Embout narinaire

Cette interface est utilisable seulement avec les nébuliseurs à fonction manosonique et seulement dans les traitements des otites. (107)

(3) Médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché

Peu de médicaments ont une autorisation de mise sur le marché pour la voie nébulisée. Les treize médicaments autorisés à être utilisés par voie nébulisée sont :

- Salbutamol – VENTOLINE® : bêta-2-mimétique bronchodilatateur ;
- Terbutaline – BRICANLY® : bêta-2-mimétique bronchodilatateur ;
- Bromure d'ipratropium – ATROVENT® : anticholinergique bronchodilatateur ;
- Budésonide – PULMICORT® : glucocorticoïde indiqué dans le traitement de fond de l'asthme chez l'enfant ;
- Béclométhasone – BECLOSPIN® : glucocorticoïde utilisé dans le traitement de fond de l'asthme chez l'adulte ;
- Cromoglycate de sodium – LOMUDAL® : anti-allergique utilisé dans le traitement de l'asthme ;
- Dornase alpha – PULMOZYME® : mucolytique utilisé dans la mucoviscidose ;
- Tobramycine – TOBI® : antibiotique ;
- Colistine – COLIMYCINE® : antibiotique ;
- Aztréonam – CAYSTON® : antibiotique ;
- Pentamidine – PENTACARINAT® : antiparasitaire indiqué dans le traitement de la pneumocystose pulmonaire chez l'immunodéprimé ;
- Iloprost – VENTAVIS® : vasodilatateur utilisé dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire ;
- Goménol soluble® : décongestionnant. (107)

Certains médicaments destinés à la voie intraveineuse peuvent également être utilisés par voie nébulisée, hors AMM. Ils doivent cependant :

- Être iso-osmolaires au plasma ;
- Avoir un pH voisin du mucus pulmonaire (7 – 8) ;
- Être stériles ;
- Ne pas être formulés avec des excipients ou conservateurs potentiellement dangereux, comme les sulfites qui peuvent induire des réactions anaphylactiques ou des bronchospasmes. (118)

Il est conseillé de ne pas mélanger les produits, car bien que le temps de séance soit diminué, la stabilité des mélanges n'a pas été étudiée et n'est donc pas garantie. De plus, certains produits ne sont pas compatibles. Par exemple le Goménol® est une solution huileuse, qui ne peut par conséquent être mélangé à aucun autre produit. Le PULMOZYNE® pourrait être dégradé en cas de contacts avec d'autres médicaments. D'autres produits doivent être utilisés avec des appareils spécifiques, précautions qui ne sont pas nécessaires pour les autres molécules, en plus du fait qu'aucun mélange n'ait été validé pour ces produits. C'est le cas du PENTACARINAT® qui nécessite un filtre expiratoire du fait de la toxicité du produit. L'aztréonam doit également être utilisé avec un appareil spécifique. (118)

Tableau 10 : Compatibilités physico-chimiques entre les médicaments nébulisables (118)

	Salbutamol	Terbutaline	Ipratropium	Cromoglycate	Budésonide	Béclométhasone	Pentamidine	Colistine	Tobramycine	Aztréonam	Dornase alpha	Iloprost	Goménol soluble	Eau PPI	NaCl
Salbutamol															
Terbutaline	A														
Ipratropium		A													
Cromoglycate	C	D	D												
Budésonide		A		C											
Béclométhasone	B		B												
Pentamidine															
Colistine	C														
Tobramycine	C														
Aztréonam															
Dornase alpha															
Iloprost															
Goménol soluble®															
Eau PPI															
NaCl 0,9%															

Légende

	Mélange possible
	Avis divergents selon les sources
	Mélange non recommandé par absence de données
	Mélange non recommandé
A	Mélange possible selon le Groupe Aérosol Thérapie, mais pas d'étude trouvée (119)
B	Mélange validé dans une seule étude *in vitro* (120)
C	Mélange non recommandé par le GAT, mais des études récentes démontrent la stabilité (121,122)
D	Données contradictoires (121)

(4) Éducation thérapeutique

Il est conseillé d'effectuer la séance à distance des repas en raison du risque de nausées et vomissements. Pour maximiser l'efficacité de l'aérosol, il est préférable que le patient se lave le nez au sérum physiologique. Dans le cas où un mélange est prescrit et validé, il doit se faire extemporanément : il est important de conserver l'aspect stérile de la solution à nébuliser. Le volume de la cuve peut nécessiter une dilution du principe actif afin d'avoir un volume résiduel adéquat :

- Pour un volume final ≥ 1 mL : le volume minimal au départ est de 4 mL
- Pour un volume final < 1 mL : le volume minimal est de 2 mL

Le temps de la séance augmente avec le volume à nébuliser. Si plusieurs produits sont à nébuliser, il faut respecter l'ordre suivant : bronchodilatateurs → mucolytiques → antibiotiques → corticoïdes. (107)

Pour un traitement ORL, le patient doit se placer en position assise, le dos droit et les épaules relâchées. Pour une pathologie bronchopulmonaire, le patient doit se tenir en position semi-assise, le buste légèrement en arrière. Cette position va favoriser le dépôt des particules dans les bronches. (107)

Dans un premier temps, le patient doit brancher le générateur et régler le débit, comme indiqué sur la prescription. Il fixe la tubulure du nébuliseur sur le générateur et place l'interface sur son visage. Il est préférable de vérifier la production de l'aérosol lors de l'allumage du générateur, avant de commencer la séance. (107)

Le patient doit adapter sa respiration pendant la séance. Pour un dépôt dans les voies aériennes supérieures, il doit inspirer rapidement par le nez. Pour un traitement des bronches, la respiration doit être plus lente. Pour un dépôt pulmonaire plus profond, il doit inspirer lentement et amplement puis bloquer sa respiration pendant 3 à 5 secondes. (107,119)

La durée de la séance est fonction du débit. En général, si le volume initial est compris entre 2 et 5 mL, la séance va durer 10 à 20 minutes. Elle peut être interrompue momentanément si le patient a besoin de tousser ou de parler.

A la fin de la séance, le patient arrête le générateur et retire l'interface. Si le traitement comprend un corticoïde, il est vivement conseillé de se rincer la bouche avec un verre d'eau ou de se laver le visage si le patient a utilisé un masque bucco-nasal. Au vu des faibles quantités

de principes actifs déposées dans la cavité naso-pharyngée, il est possible d'avaler l'eau utilisée pour se rincer la bouche. La cuve doit être lavée après chaque séance ou entre deux administrations si plusieurs molécules sont prescrites. Il est conseillé de nettoyer le matériel avec de l'eau savonneuse et de bien le sécher. Toutes les parties en contact direct avec les voies respiratoires peuvent être désinfectées une fois par semaine, par trempage dans une solution de Javel à 12 % puis rinçage et séchage soigneux. (107,119)

IV. État de la recherche sur les antibiotiques inhalés

Seuls trois antibiotiques possèdent une AMM et sont donc prévus pour être utilisés par voie nébulisée. D'autres molécules sont en cours d'étude ainsi que de nouvelles formulations galéniques. La première sous partie concernera les antibiotiques possédant une AMM, la seconde portera sur les antibiotiques en cours d'étude, et la dernière abordera les nouvelles formulations galéniques en cours d'étude pour la voie pulmonaire.

A. Antibiotiques possédant une AMM

Les antibiotiques qui sont déjà commercialisés sous forme d'aérosols (tobramycine, aztréonam et colistine) sont tous des molécules hydrophiles présentant une faible perméabilité membranaire. Cette propriété implique que ces antibiotiques ne sont pas administrables par voie orale, mais fait d'eux de bons candidats pour la voie nébulisée. (123–125)

Des études précliniques chez le rat administrant de manière standardisée ces molécules par voie intraveineuse (IV) et par voie nébulisée (NEB), ont montré que les concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire (ELF) après NEB pouvaient être 300 à 3000 fois plus élevées que celles obtenues après administration de la même dose par voie IV (Figure 11) sans présenter des concentrations plasmatiques significativement différentes. (123–125)

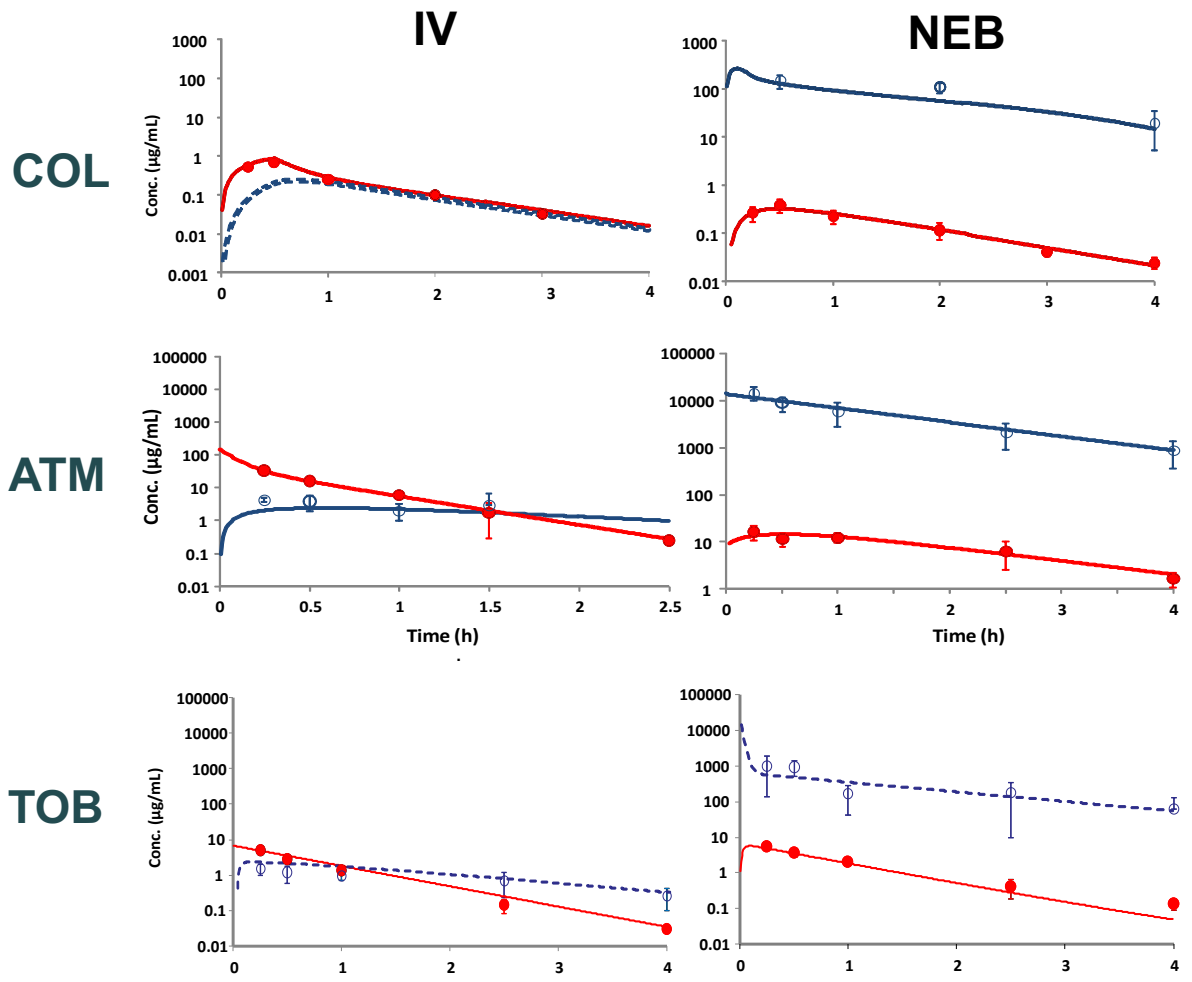


Figure 11 : Profils de concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire (ELF) (cercles bleus et trait plein bleu) et dans le plasma (cercles rouges et traits plein rouge) après l'administration de colistine (COL), d'aztreonam (ATM) et de tobramycine (TOB) par voie intraveineuse (IV) et par voie nébulisée (NEB) chez le rat. Les doses administrées pour chaque antibiotique seront identiques pour les deux voies d'administration (123–125)

1. ***Tobramycine***

La tobramycine possède une AMM et est disponible sous deux formes :

- TOBI® 300 mg / 5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur
- TOBI PODHALER® 28 mg, poudre pour inhalation en gélule.

Ces deux formes sont indiquées dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans ou plus. L'AMM indique que la tobramycine doit être prise deux fois par jour, par cycles de 28 jours, en alternant 28 jours avec traitement et 28 jours sans traitement. (87,126)

La tobramycine est une molécule polaire, à faible perméabilité. Elle ne traverse donc pas facilement les membranes. Il en résulte une mauvaise absorption lors d'une prise orale, mais également une concentration bénéfique dans les voies respiratoires en cas d'administration par voie nébulisée. Ceci est d'autant plus intéressant que cet antibiotique est bactéricide, et que son efficacité est proportionnelle à sa concentration. Par voie nébulisée, l'exposition systémique est minime, seule une faible fraction de la dose peut traverser les membranes. Cela permet de réduire de manière importante les effets indésirables de la tobramycine, qui sont principalement les toxicités rénale et auditive. Bien que le passage systémique soit limité, il est tout de même important de surveiller les concentrations sériques si les patients présentent des troubles rénaux ou auditifs. (87,104,126)

La densité bactérienne de *P. aeruginosa* est diminuée de 35 % dans les expectorations des patients, et les VEMS des patients sont augmentés avec les deux formes. Le bénéfice est observé également pendant les périodes sans traitement : le VEMS est supérieur à la valeur de base et la densité bactérienne est réduite, du moins sur les premiers cycles. Avec le temps, la densité bactérienne revient à la normale après les 28 jours sans traitement, et la réduction est plus faible lors des cycles suivants. La dose délivrée avec la poudre est trois fois supérieure à la dose délivrée par l'aérosol (112 mg vs 300 mg). La tolérance est comparable dans les deux cas, exceptée la toux qui est plus importante chez les patients traités avec la poudre. De plus, les patients sont globalement plus satisfaits du TOBI PODHALER® du point de vue de l'efficacité et de la commodité d'utilisation. Les instructions d'utilisation du TOBI PODHALER® se trouvent en annexe 4. (87,112,126–128)

2. ***Aztréonam***

L'aztréonam est disponible dans la spécialité CAYSTON® 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation. Il est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans. Selon l'AMM, le CAYSTON® doit être pris 3 fois par jour, par cycles de 28 jours, en alternant 28 jours avec traitement et 28 jours sans traitement. Il doit être utilisé seulement avec le nébuliseur Altera, fourni avec le médicament, dont le fonctionnement est détaillé en Annexe 5. (85)

L'aztréonam est également une molécule à faible perméabilité. Elle n'est pas absorbée par voie orale, elle est réservée à voie injectable ou à la nébulisation. Après nébulisation, les concentrations systémiques sont très faibles, de l'ordre de 1% de la concentration obtenue après une injection de 500 mg par voie intraveineuse. De plus, cet antibiotique ne s'accumule pas dans les expectorations. L'activité de cet antibiotique dépend du temps, c'est-à-dire qu'il est efficace seulement le temps où la concentration de l'antibiotique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il n'est donc pas nécessaire d'administrer des grandes quantités de principe actif, mais plutôt de privilégier des administrations plus fréquentes. (85,104)

Plusieurs études montrent que les symptômes respiratoires sont améliorés suite au traitement par CAYSTON® ainsi que le VEMS et la qualité de vie, la densité bactérienne de *P. aeruginosa* dans les expectorations est diminuée, les cures d'antibiotiques sont plus espacées. Une réponse clinique a même été observée chez des patients affectés par un *P. aeruginosa* multirésistant. Cet antibiotique est bien toléré. (112,127,128)

3. ***Colistine***

La colistine est disponible dans trois spécialités pour la nébulisation :

- COLIMYCINE® 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur
- TADIM® 1 MUI, poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur
- COLOBREATHE® 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule.

Ces trois formes sont indiquées pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans. Cet antibiotique, connu depuis longtemps, a été délaissé notamment en raison de sa toxicité rénale. Cependant, l'absorption digestive de cet antibiotique est négligeable. Si le produit déposé au niveau rhino-pharyngé venait à être avalé, cela n'aurait aucun impact sur la concentration systémique. Lors de la nébulisation, la concentration dépend de beaucoup de paramètres tels que le système de nébulisation, la taille des gouttelettes ainsi que l'état des poumons du patient. Cet antibiotique est utilisé en dernière intention sur des germes multirésistants. Le COLOBREATHE® doit être administré avec un système particulier appelé Turbospin, dont la notice est présentée en annexe 6. (86,129,130)

Des études ont montré qu'elle pouvait également être utilisée chez les patients intubés déclarant des pneumonies associées à la ventilation mécanique. La colistine est particulièrement efficace sur les bactéries à Gram négatif telles que *Acinetobacter baumanii* ou *Klebsiella pneumoniae*. Elle a d'autant plus d'intérêt, comme dit précédemment, sur les bactéries multirésistantes. Les études montrent, que même si de faibles doses sont administrées, les concentrations dans les poumons sont élevées et plutôt faibles dans le plasma. Cela permet donc de limiter la néphrotoxicité. (112,128,131,132)

B. Antibiotiques en cours d'étude

1. Fluoroquinolones

Contrairement à la tobramycine, à l'aztréonam et à la colistine, les fluoroquinolones comme la ciprofloxacine sont des molécules à forte perméabilité membranaire, ce qui leur confère une bonne biodisponibilité orale. Toutefois, cette capacité à traverser les membranes biologiques n'en fait pas d'elles des candidats de choix pour la nébulisation. Des études précliniques chez le rat ont montré qu'à l'exception des temps précoces post administration, les profils de concentrations plasmatiques et dans le liquide épithélial pulmonaire, obtenus après l'administration de la même dose de ciprofloxacine ou de lévofloxacine par voie IV et par voie nébulisée sous forme liquide n'étaient pas significativement différents. (Figure 12) Cela confirme que pour être nébulisables, les fluoroquinolones allaient devoir être formulées soit pour ralentir leur libération (ex. liposomes), soit pour ralentir leur perméabilité. (133,134)

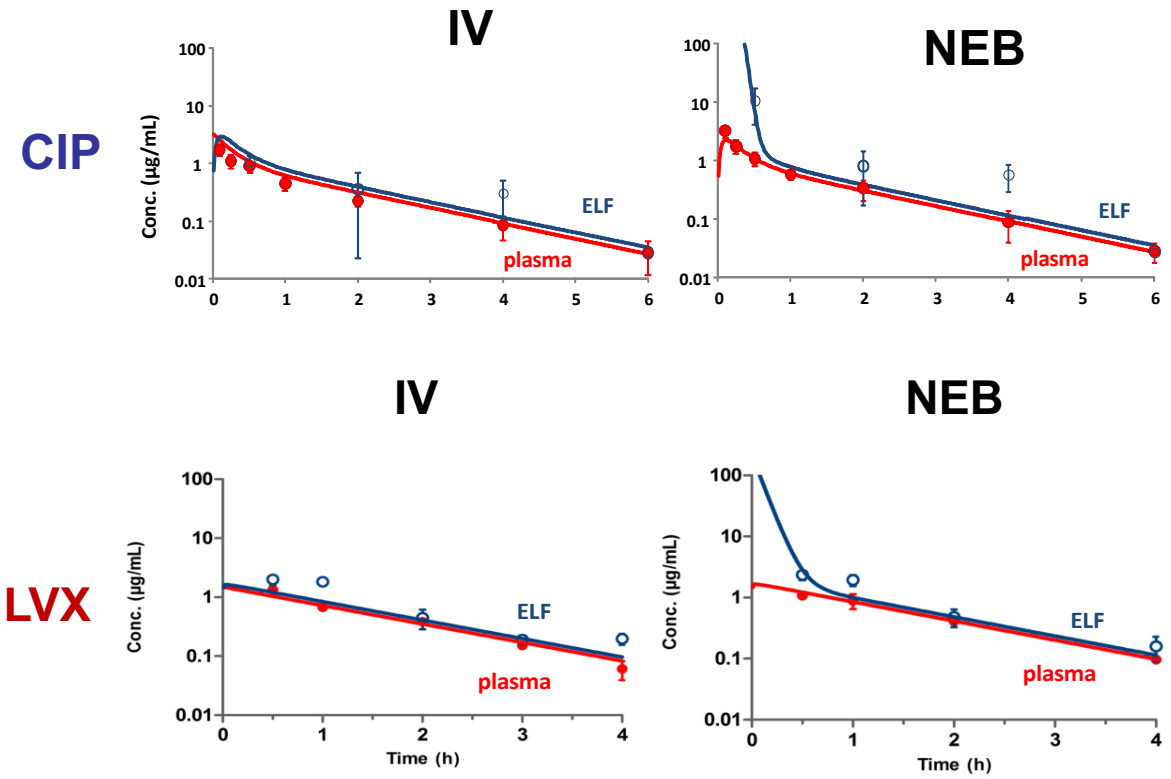


Figure 12 : Profils de concentrations dans le liquide épithélial pulmonaire (ELF) (cercles bleus et trait plein bleu) et dans le plasma (cercles rouges et traits plein rouge) après l'administration de la même dose de ciprofloxacine (CIP) et de levofloxacine (LVF) par voie intraveineuse (IV) et par voie nébulisée (NEB) chez le rat (133,134)

a. Ciprofloxacine

La ciprofloxacine fait l'objet de nombreuses études. D'un point de vue préclinique, une poudre contenant des liposomes PEGylés est en cours d'étude. La PEGylation (i.e. ajout de molécules de polyéthylène glycol à des molécules biologiquement actives) permet de protéger les liposomes contre la phagocytose et ainsi de ralentir leur élimination par rapport à ceux qui ne sont pas protégés. La rétention pulmonaire de ces liposomes serait supérieure à celle de la solution nébulisée conférant des concentrations plus élevées. (135)

Une formulation de type poudre de microparticules inhalables innovantes changées avec un complexe de forte affinité entre la ciprofloxacine et du cuivre (CIP-Cu) a été formulée, caractérisée *in vitro et* évaluée d'un point de vue pharmacocinétique après administration chez le rat. (136) Cette complexation fluoroquinolones-cations bivalents ou trivalents est bien

connue d'un point de vue pharmacocinétique pour limiter la biodisponibilité orale des fluoroquinolones. Dans cet exemple précis, elle est mise à profit afin de limiter le passage pulmonaire de la ciprofloxacine et de maintenir des concentrations pulmonaires élevées de la molécule après administration nébulisée. (Figure 13)

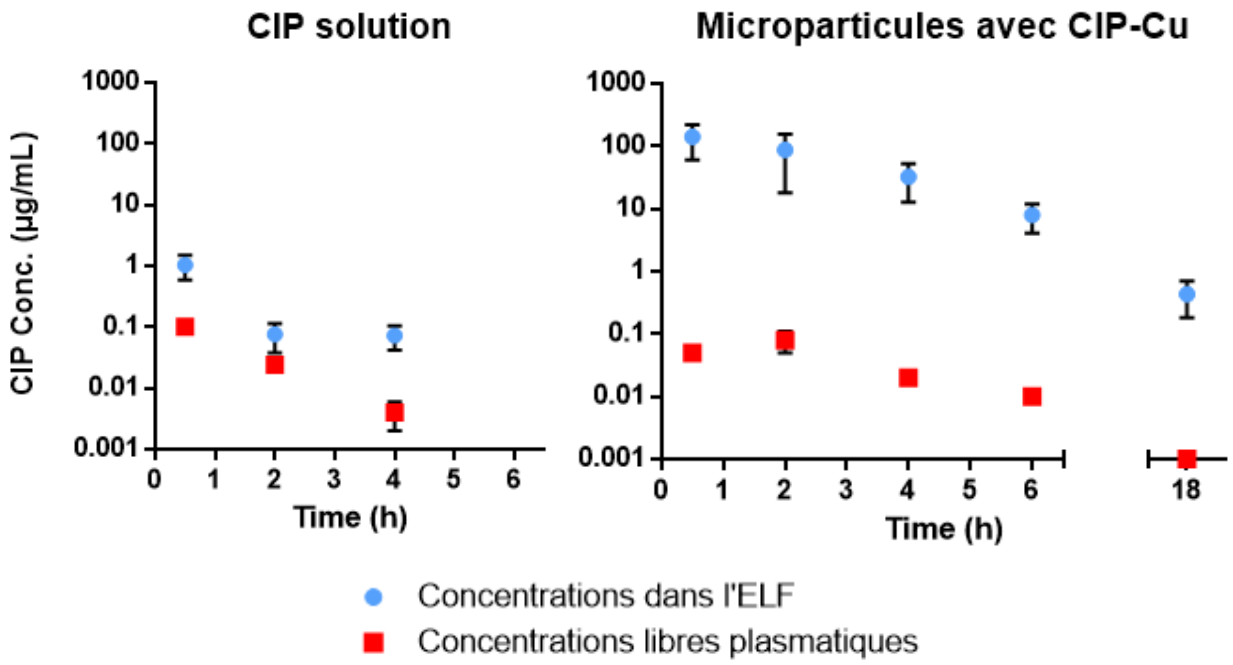


Figure 13 : Concentrations dans l'ELF (bleu) et dans le plasma (rouge) après administrations nébulisées à une dose identique d'une solution de ciprofloxacine (graphique du gauche) ou d'une poudre contenant des microparticules chargées d'un complexe CIP-Cu (graphique de droite) (136)

Les études ORBIT (Once-Daily Respiratory Bronchiectasis Inhalation Treatment) comparent deux formulations :

- Lipoquin™ : ciprofloxacine liposomale ;
- Pulmoquin™ : mélange de ciprofloxacine liposomale et de ciprofloxacine sous forme libre.

Ces études ont été menées chez des patients atteints de bronchectasies. C'est une dilatation chronique des bronches qui expose les patients à des infections pulmonaires chroniques, semblables à celles des patients atteints de mucoviscidose. (128)

L'étude ORBIT-1, étude de phase II, évalue l'efficacité de la ciprofloxacine liposomale (Lipoquin). Elle a permis de réduire la densité bactérienne de *P. aeruginosa* et présente une bonne tolérance. Selon les résultats de l'étude ORBIT-2, la forme mixte, Pulmoquin, présente une efficacité et une tolérance similaire à la forme liposomale et permet de diminuer l'apparition et la fréquence des exacerbations. Les études ORBIT-3 et 4 sont des études de phase III qui ont mis en évidence que la formulation Pulmoquin permet la réduction significative de la densité bactérienne de *P. aeruginosa*, retarde l'apparition des exacerbations (230 jours vs 158 jours dans le groupe placebo (137)) et en diminue la fréquence. Elles montrent également la sécurité d'emploi, l'efficacité et la tolérance de cette forme de ciprofloxacine chez les patients atteints de bronchectasies infectés par *P. aeruginosa* de manière chronique.(128,137,138)

Une poudre contenant la technologie Pulmosphère^{TM} est en cours d'étude, en phase II, chez des patients atteints de mucoviscidose. Elle permet d'obtenir une plus forte concentration de ciprofloxacine dans les expectorations tout en maintenant une faible concentration systémique. Il est possible d'administrer une dose 20 fois plus basse que par voie orale. Ainsi, l'exposition systémique est réduite d'un facteur 40. Il n'y a pas de phénomène d'accumulation. Elle permet une réduction significative des charges bactériennes de *P. aeruginosa, S. pneumoniae, H. influenzae*. De ce fait, la qualité de vie des patients est considérablement améliorée. (139)

b. Lévofloxacine

Une solution pour inhalation contenant de la lévofloxacine est autorisée en Europe, QUINSAIR® et aux États-Unis, AEROQUIN®, dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Cette spécialité est une solution pour inhalation par nébuliseur qui reprend le principe de la complexation fluoroquinolones-cations précédemment exposée. En effet, l'excipient principal de cette spécialité est le chlorure de magnésium hexahydraté permettant la formation de complexes lévofloxacine-magnésium limitant la perméabilité membranaire pulmonaire de la molécule d'intérêt.(140) Cette solution est bien tolérée, et est aussi efficace que la tobramycine sur *P. aeruginosa*. Elle permet de diminuer l'inoculum bactérien et d'améliorer les fonctions pulmonaires. (141)Elle agit rapidement et peut également pénétrer dans le biofilm créé par *P. aeruginosa*. Elle permet de diminuer les recours aux antibiotiques anti-pneumococciques. Cette molécule pourrait être une

alternative aux traitements par aminoglycosides pour les souches de *P. aeruginosa* résistantes. (141–143)

2. ***Bêta-lactamines***

Les béta lactamines sont elles aussi des molécules hydrophiles qui présentent une faible perméabilité membranaire et qui sont donc des candidates intéressantes à la nébulisation même si elles ne possèdent pas d'AMM. Deux études ont évalué l'intérêt du ceftazidime dans la prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez les patients à hauts risques. Dans la première, il a permis la diminution significative de la fréquence des PAVM. Dans la seconde avec une plus grosse population, les résultats n'ont pas montré de différence significative. (143)

Une étude a comparé l'administration prophylactique d'ampicilline et de sulbactam par voie nébulisée et IV avec la voie IV seule chez des patients avec une colonisation de l'arbre respiratoire par *A. baumanii* multirésistant. Cette bactérie est souvent retrouvée chez les patients ventilés en réanimation. L'administration concomitante de la voie nébulisée et IV a permis de diminuer le nombre de colonies (10^8 à moins de 10^2 UFC/mL) dans les expectorations en 2 à 3 jours alors qu'il n'y pas eu de différence chez les patients traités par la voie IV seule, après 7 jours de traitement (10^8 à 10^6 UFC/mL). (143,144)

Le ceftazidime sous forme nébulisée a également été étudié chez des patients atteints de mucoviscidose. Il a contribué à l'amélioration de la fonction pulmonaire et à la diminution des hospitalisations en raison d'exacerbations à *P. aeruginosa* (5 vs 16 dans l'année précédente l'étude), sans pour autant permettre d'éradiquer la bactérie du tractus respiratoire des patients. (143)

L'ampicilline par voie nébulisée a été étudiée sur les traitements des infections à SAMS chez les enfants atteints de mucoviscidose. La clinique a été améliorée, la consommation d'antibiotiques et les hospitalisations ont diminués, bien que la bactérie n'ait pas été éradiquée. (143)

3. ***Aminosides***

a. ***Gentamicine***

Une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients en réanimation présentant une pneumopathie liée à une ventilation mécanique atteints de PAVM a comparé les concentrations pulmonaires et systémiques de gentamicine après administration intraveineuse et nébulisée de 8 mg/kg de gentamicine. Les résultats ont montré que l'exposition pulmonaire de la gentamicine était 276 fois plus élevée après nébulisation qu'après la voie IV alors que l'exposition systémique était 18 fois plus faible limitant ainsi les effets secondaires néphrotoxiques de cet aminoside (Figure 14) (145)

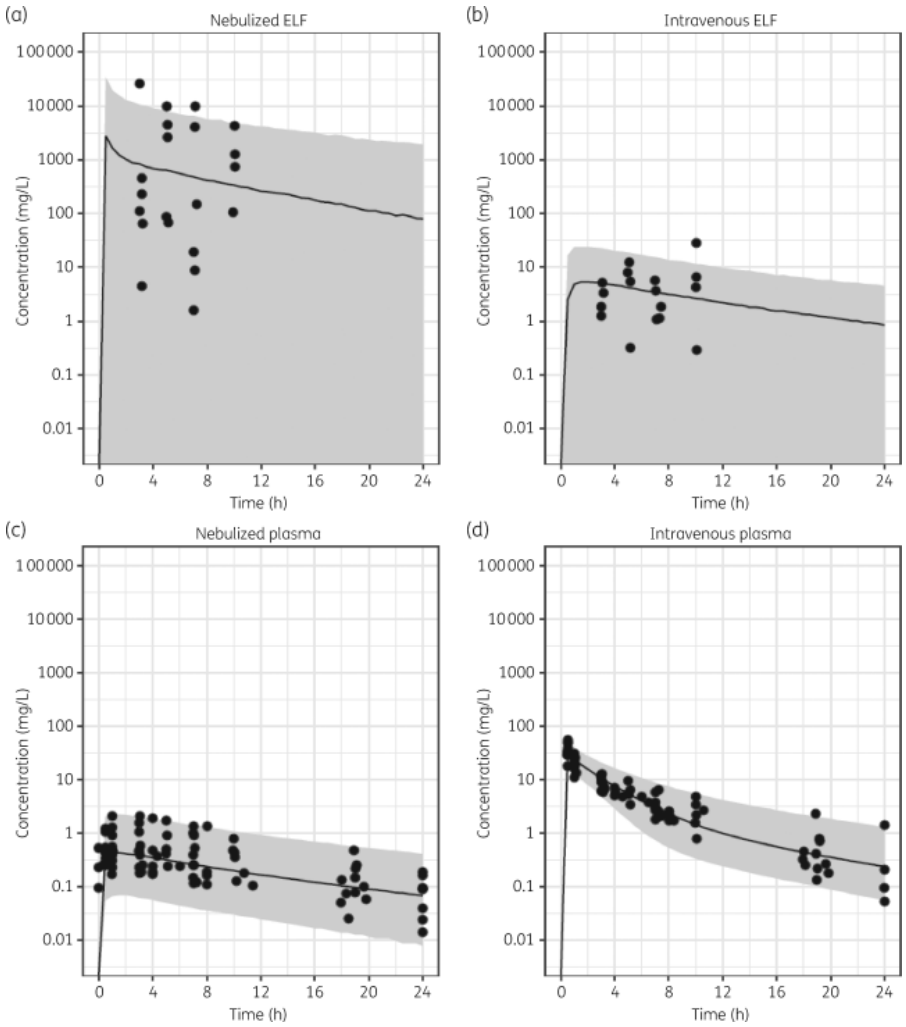


Figure 14 : Concentrations de gentamicine dans l'ELF (graphiques du haut) et dans le plasma (graphiques du bas) après administration d'une dose de 8mg/kg par perfusion IV de courte durée ou nébulisation (145)

Une solution pour nébulisation est en cours d'étude, en phase II chez des patients atteints de bronchectasies. L'inoculum bactérien est significativement réduit dans les expectorations (30,8 % pour *P. aeruginosa* et 92,8 % pour les autres germes), ainsi que les marqueurs de l'inflammation. La qualité de vie des patients, ainsi que leur capacité aux efforts physiques sont améliorées. (128)

Une poudre est également étudiée, en comparaison avec la solution nébulisée chez les patients atteints de bronchectasies et de mucoviscidose. Le dépôt pulmonaire est amélioré par rapport à la solution nébulisée d'un facteur 2,7, mais aucune étude ne démontre d'équivalence entre les deux formes. (135)

b. Amikacine

La spécialité ARIKACE®, suspension pour inhalation, possède une autorisation temporaire d'utilisation pour les infections à mycobactéries non tuberculeuses. Elle contient de l'amikacine liposomale. Elle est étudiée dans le traitement des infections à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose. Elle semble efficace chez ces patients mais également pour le traitement des pneumonies acquises sous ventilation mécanique. (128,135)

4. Fosfomycine

Une solution contenant de la fosfomycine et de la tobramycine est en cours d'étude en phase III. Elle permet de traiter les patients atteints de mucoviscidose aussi bien pour *S. aureus* que *P. aeruginosa*. Les résultats obtenus montrent une amélioration clinique et une réduction de la charge bactérienne dans les expectorations. Elle permet également de diminuer les concentrations de tobramycine administrées. (143)

5. Glycopeptides

Une poudre de vancomycine est en cours d'étude, en phase III, pour le traitement des infections à *S. aureus* multirésistant chez des patients atteints de mucoviscidose. Elle doit être réservée aux stades les plus avancées, du fait de sa toxicité.

La vancomycine a également été étudiée avec la gentamicine. Les études concernent des patients hospitalisés en réanimation et intubés. Les antibiotiques ont permis de diminuer les signes d'infections voire d'éradiquer les pathogènes et ainsi d'améliorer la clinique. (135,143)

C. Formes galéniques en cours d'étude

1. Liposomes

Les liposomes sont des vésicules sphériques composées de phospholipides et de stérols, notamment de cholestérol, organisées en bicouches lipidiques. Leur organisation est semblable à une membrane cellulaire. Elle permet une interaction avec la membrane cellulaire, une phagocytose rapide et une libération du principe actif au niveau intracellulaire. Au niveau pulmonaire, les liposomes constituent les systèmes de délivrance de médicaments les plus avancés. Ils permettent d'encapsuler des médicaments faiblement hydrosolubles mais aussi des médicaments hydrophiles. Cela présente un avantage majeur par rapport aux nanoparticules polymériques. Les médicaments lipophiles peuvent être insérés dans la membrane du liposome, alors que les médicaments hydrophiles sont encapsulés en phase aqueuse dans les liposomes. (135,142)

Les liposomes thérapeutiques sont constitués de phospholipides retrouvés dans les structures pulmonaires, permettant d'améliorer leur stabilité et de contrôler la libération des principes actifs. Le but est de diminuer les doses administrées, de contrôler la libération du principe actif et de permettre à la molécule de rester le plus longtemps possible dans les poumons. Les pistes d'amélioration des liposomes concernent :

- Une augmentation de la stabilité des liposomes lors du stockage et de l'inhalation
- Renforcer l'efficacité antimicrobienne par l'amélioration de la pénétration des liposomes dans les cellules et notamment chez *P. aeruginosa*
- Renforcer l'efficacité antimicrobienne par l'administration concomitante d'autres agents antimicrobiens comme les métaux. (142)

De nombreuses molécules ont fait l'objet d'étude : la tobramycine, la gentamicine, l'amikacine, la ciprofloxacine, la colistine. Certaines sont étudiées *in vivo*, chez le rat : la tobramycine, l'amikacine, la ciprofloxacine. (142)

Des liposomes contenant de l'amikacine, dans la spécialité ARIKACE®, sont en cours d'étude, en phase II, sur *P. aeruginosa*, dans le traitement de la mucoviscidose. La plupart des liposomes sont étudiés sur *P. aeruginosa*, mais peuvent également être actifs sur des bactéries intracellulaires, telles que *Mycobacterium spp* ou *S. aureus*. Ils permettraient également d'améliorer la pénétration des antibiotiques dans les biofilms. (135)

2. ***Pulmosphère™***

La technique Pulmosphère™ permet d'obtenir, par pulvérisation, des particules poreuses, de très faible densité. La structure est proche d'une mousse qui se dessèche puis se solidifie. Il est alors possible de les administrer au niveau pulmonaire. Les particules présentent une bonne stabilité et une bonne dispersibilité. Elles contiennent une charge en molécule active très élevée, de l'ordre de 90 à 95 % m/m. Ces particules peuvent être administrées par nébuliseur, mais également par aérosol doseur et inhalateur de poudre sèche. L'utilisation d'un inhalateur de poudre sèche nécessite un faible effort d'inspiration, possible même chez les patients présentant des troubles respiratoires et les enfants de plus de 6 ans. De plus, l'utilisation d'inhalateur de poudre sèche présente une meilleure efficacité que les nébuliseurs. Pour la tobramycine, la délivrance de principe actif est 9 fois plus efficace. (135,146)

Cette technique est en cours d'étude, en phase II, pour la ciprofloxacine chez des patients atteints de mucoviscidose. Le dépôt pulmonaire est estimé à 40 % de la dose délivrée. L'absorption de la ciprofloxacine est rapide, l'exposition systémique est très faible par rapport à une voie orale ou IV alors que les concentrations dans les expectorations sont très élevées. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la charge bactérienne est diminuée, mais cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. (135)

3. ***Nanoparticules polymériques***

Ce sont des microsphères qui permettent une libération contrôlée de principes actifs. Cette technique est déjà utilisée par voie IM, dans le VIVITROL®, médicament contenant de la naltrexone, commercialisé aux États Unis, et dans le SANDOSTATINE®, médicament commercialisé en France, contenant de l'octréotide. Ces nanoparticules possèdent une très bonne stabilité physico-chimique, des propriétés de surface modifiables, elles permettent la

libération du médicament de façon prolongée et ont une plus grande durée de vie que les liposomes. En fonction de la formulation, certains peuvent rester quelques jours dans les poumons, il est possible qu'ils y restent jusqu'à un an. Les administrations ne devront pas être trop fréquentes afin de limiter l'accumulation de produit dans les poumons. La charge en principe actif est plus limitée, maximum 10% du poids (m/m) pour un principe actif hydrophiles. Cette technique doit donc être réservé aux traitements qui ne nécessitent pas de fortes doses. Certaines études décrivent tout de même des concentrations plus élevées : 30 % de rifampicine ou 50 % d'isoniazide et de rifabutine. (135,142)

Les polymères, les plus étudiés pour la voie pulmonaire, sont composés de poly(lactic-co-glycolic acid), car ils sont biodégradables et biocompatibles. Des nanoparticules d'antibiotiques ont été étudiées *in vitro* : ciprofloxacine, vancomycine, ceftaroline, clindamycine, colistine, doxycycline. (135,142)

4. Nanoparticules métalliques

Ces particules sont plus utilisées dans les traitements des cancers que des infections, mais elles présentent tout de même des avantages qui peuvent être intéressants. En effet, il est possible de cibler leur dépôt dans la région d'intérêt à l'aide d'un champ magnétique externe. Ce champ magnétique va, de plus, augmenter la température localement et ainsi faciliter la pénétration des nanoparticules dans le mucus. Cette hausse de température va permettre de diminuer la viscosité du mucus et du biofilm et d'améliorer la pénétration des médicaments et des cellules immunitaires au site de l'infection. La chaleur permet également de réduire la formation et la croissance du biofilm. Les nanoparticules métalliques peuvent être associées au cuivre ou à l'argent afin d'augmenter le pouvoir antibactérien. Il y a peu d'études en cours à ce sujet, la rifampicine, la tobramycine et la ciprofloxacine ont été étudiées. (142)

Conclusion

Les infections pulmonaires représentent un réel problème de santé publique avec près de 450 millions de cas tous les ans dans le monde. Les antibiotiques sont très largement prescrits pour leur prise en charge. Certaines pathologies telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la mucoviscidose favorisent la colonisation du tractus respiratoire et amènent les patients à consommer des antibiotiques de façon chronique. Le but de la prise en charge est de retarder la colonisation de l'arbre respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa*, principal facteur de risque.

En plus de l'arsenal thérapeutique classique, il est possible d'administrer les médicaments directement dans les poumons par voie nébulisée. Cette voie d'abord est courramment utilisée dans le traitement des pathologies pulmonaires comme l'asthme ou la BPCO. Elle peut également être utilisée pour les traitements antibiotiques afin de diminuer les doses administrées et de réduire ainsi l'exposition systémique du patient. Le patient est plus autonome et peut s'administer son traitement seul, remplaçant alors les perfusions quotidiennes.

Aujourd'hui, seulement trois médicaments ont une autorisation de mise sur le marché pour la voie nébulisée. Cependant, l'absence de nouvelles molécules antibiotiques et le peu de recherches dans ce sens amènent à développer de nouvelles stratégies pour améliorer l'efficacité des anti-infectieux et prévenir l'émergence de souches bactériennes résistantes. Lors du développement des médicaments à visée pulmonaire, les points principaux sont :

- Protéger les médicaments pendant le stockage et dans l'environnement pulmonaire, notamment de la clairance mucociliaire et la phagocytose ;
- Mettre au point des produits capables d'atteindre les alvéoles après nébulisation ;
- Élaborer des systèmes permettant d'obtenir des concentrations constantes dans les poumons pendant de longues périodes et notamment avec un mucus visqueux et en grande quantité des patients atteints de mucoviscidose ;
- Améliorer la pénétration des médicaments dans le mucus jusqu'au site de l'infection ;
- Développer des traitements simples d'utilisation pour favoriser l'observance des patients.

Bibliographie

1. WHO | The global burden of disease: 2004 update. WHO. 2014;
2. BPCO et insuffisance respiratoire chronique – Santé publique France [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique/la-maladie/#tabs
3. Jarry-Lacombe H. Thèse d ' exercice Les traitements de la mucoviscidose : de la prise en charge symptomatique aux nouvelles thérapeutiques. 2016;
4. Guénard H, Matran R, Berger P, Gian-Luca C, Chopin C, Crenesse D, et al. Respiration. In: PRADEL, editor. Physiologie humaine. 2009. p. 193–252.
5. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Physiologie Respiratoire. In: Maloine, editor. Physiologie humaine, les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 5e édition. 2012. p. 505–56.
6. Kleinstreuer C, Zhang Z. Airflow and Particle Transport in the Human Respiratory System. Annual Review of Fluid Mechanics [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Sep 19];42(1):301–34. Available from: http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-fluid-121108-145453
7. Girin J, le Henaff Y. OPTIMISATION FRACTALO-PULMONAIRE. 2016.
8. Castro JF, Bell KG, Schuchat BP. Preventing complications from 2009 infl uenza A (H1N1) in persons with underlying lung diseases: a formidable challenge for 2010 Year of the Lung. Vol. 14, INT J TUBERC LUNG DIS. 2010.
9. Boulet L-P. Physiopathologie respiratoire appliquée. De Boeck; 2014. 175–190.
10. Hitier M, Loäec M, Patron V, Edy E, Moreau S. Trachée : anatomie, physiologie, endoscopie et imagerie. EMC - Oto-rhino-laryngologie. 2013 May;8(2):1–18.
11. West JB, Luks AL. Physiologie Respiratoire - L'essentiel. 10th ed. Maloine, editor. 2017.
12. Brusasco V, Enright P, Jensen RL. Regional Implementation of Collaborative Lung Function Testing View project NEXTCARE-Innovation in Integrated Care Services for Chronic Patients View project SEE PROFILE. 2006;
13. Bansil R, Turner BS. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. Advanced Drug Delivery Reviews [Internet]. 2018;124:3–15. Available from: https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.023

14. Hitier M, Loäec M, Patron V, Edy E, Moreau S. Trachée : anatomie, physiologie, endoscopie et imagerie. EMC - Oto-rhino-laryngologie. 2013;8(2):1–18.
15. Lemarié E. La pneumologie fondée sur des preuves. Margaux Or. 2008. 3–54.
16. Medici T, Häcki M, Spiegel M. Toux et expectorations: étiologies et diagnostic différentiel. Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum. 2001;697–703.
17. Roche N. DU SYMPTOME AU DIAGNOSTIC : TOUX Nicolas Roche et Gérard Huchon. 2015;(March).
18. Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. Thorax. 2001 Feb 1;56(2):109–14.
19. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. The American Journal of Medicine. 1994 Apr 1;96(4):313–20.
20. Dubois G. La vaccination pneumococcique en France chez l'adulte - Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2002.
21. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: A European survey. European Respiratory Journal. 1996 Aug 1;9(8):1590–5.
22. Trémolières F. Épidémiologie Microbienne Des Infections Respiratoires Basses Actualités. Medecine et Maladies Infectieuses. 2006;36(11–12):546–54.
23. Berche P, Ferroni A. L'évolution de la résistance aux antibiotiques des bactéries impliquées dans les pneumonies aiguës communautaires. Medecine et Maladies Infectieuses. 2001 Jan 1;31(4):165–73.
24. Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de Santé. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. Clinical Microbiology and Infection. 2003 Dec;9(12):1162–78.
25. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. Vol. 133, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2000. p. 981–91.
26. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, Besser RE, Gonzales R, Hickner JM, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Annals of Internal Medicine. 2001 Mar 20;134(6):509–17.
27. Collège des Enseignants de Pneumologie. Item 151 : Infections bronchopulmonaires de l'adulte. 2017.
28. Résumé des caractéristiques du produit - EXOMUC 200 mg, granulés pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020

Nov 16]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64896877&typedoc=R#RcpIndicTherap

29. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information actualisé le 20/05/2020 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2020 Nov 16]. Available from: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020
30. Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk Factors for Acquiring Pneumococcal Infections. Archives of Internal Medicine. 1986;146(11):2179–85.
31. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. Vol. 275, Journal of the American Medical Association. 1996. p. 134–41.
32. Mayaud C, Parrot A, Houacine S, Denis M, Akoun G. Epidémiologie des germes responsables des infections communautaires des voies respiratoires inférieures. Medecine et Maladies Infectieuses. 1992;22(SUPPL. 2):130–9.
33. Bacteriologie Medicale: Techniques Usuelles - François Denis, Vincent Cattoir, Christian Martin, Marie-Cécile Ploy, Claire Poyart - Google Livres.
34. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax. 2008;63(1):42–8.
35. Brisou P, Chamouilli JM, Gaillard T, Muzellec Y. Infections à pneumocoque. EMC - Pediatrie. 2004;1(4):410–31.
36. Chidiac C, Société de pathologie infectieuse de langue française, Agence française de sécurite sanitaire des produits de sante. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine et maladies infectieuses. 2011;41(5):221–8.
37. Vaccination contre les infections à pneumocoque en contexte [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: www.has-sante.fr
38. Méningites, pneumonies et septicémies à pneumocoque | Vaccination Info Service [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-pneumonies-et-septicemies-a-pneumocoque

39. Léophonte P, Neukirch F. Vaccination anti-pneumococcique: Place et indications dans la prévention des infections communautaires des voies respiratoires inférieures. Medecine et Maladies Infectieuses. 2001 Jan 1;31(4):181–94.
40. Rubins JB, Puri AKG, Loch J, Charboneau D, Macdonald R, Opstad N, et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults [Internet]. [cited 2020 Jul 22]. Available from: https://academic.oup.com/jid/article-abstract/178/2/431/904797
41. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, Baltch AL, Geiseler PJ, Nadler J, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. The New England journal of medicine. 1986 Nov;315(21):1318–27.
42. Grippe saisonnière [Internet]. [cited 2020 Nov 16]. Available from: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)
43. Bulletin épidémiologique grippe. Bilan de la surveillance, saison 2019-2020. [Internet]. [cited 2020 Nov 16]. Available from: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe.-bilan-de-la-surveillance-saison-2019-2020
44. Govaert TME, Dinant GJ, Knottnerus JA, Masurel N, Sprenger MJW, Thijs CTMCN. The Efficacy of Influenza Vaccination in Elderly Individuals: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association [Internet]. 1994 Dec 7 [cited 2020 Jul 22];272(21):1661–5. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/383571
45. Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-Van Tam JS, Pearson JCG. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. Epidemiology and Infection. 1997 Feb;118(1):27–33.
46. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature [Internet]. Vol. 123, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 1995 [cited 2020 Jul 22]. p. 518–27. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66348/
47. Conna B, Savoir B. Collège des Enseignants de Pneumologie - 2013 ITEM 227 BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE (BPCO). 2013;

48. Dumarcet N. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Argumentaire. Medecine et Maladies Infectieuses. 2005;35(12):635–94.
49. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, Muzzolon R, Valente S, Pagliari G, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. The American journal of medicine. 1995 Mar;98(3):272–7.
50. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1316–20.
51. Philit F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M, et al. [Infectious agents associated with exacerbations of chronic obstructive bronchopneumopathies and asthma attacks]. Revue des maladies respiratoires. 1992;9(2):191–6.
52. Characterization of Distal Bronchial Microflora during Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis: Use of the Protected Specimen Brush Technique in 54 Mechanically Ventilated Patients | American Review of Respiratory Disease [Internet]. [cited 2020 Aug 7]. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/142.5.1004
53. Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. Chest. 2006 Feb;129(2):317–24.
54. Stern M, Picard C, Grenet D. La mucoviscidose de l'adulte. Presse Medicale. 2002;31(6):263–70.
55. Ravilly S, le Roux E, Bellis G, Dufour F. Epidemiology and physiopathology of cystic fibrosis. Revue Francophone des Laboratoires. 2007 Dec 1;37(397):25–36.
56. BELLIS G., DEHILLOTTE C. LL. Bilan des données 2014. Registre français de la mucoviscidose. 2014;1–19.
57. ANAES, SPF. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose (pneumologie et infectiologie) - Recommandations HAS. 2002.
58. Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Fezaa DA, Sorin M, Sermet-Gaudelus I. Infection bacterienne et m u c o v i s c i d o s e. 2007.
59. Résumé des caractéristiques du produit - FUCIDINE 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available

from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65070886&typedoc=R

60. Résumé des caractéristiques du produit - CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65636245&typedoc=R

61. Résumé des caractéristiques du produit - ERY 500 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61572941&typedoc=R

62. Résumé des caractéristiques du produit - ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68311278&typedoc=R

63. Résumé des caractéristiques du produit - CLOXACILLINE ARROW 500 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65542326&typedoc=R

64. Résumé des caractéristiques du produit - PYOSTACINE 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63728481&typedoc=R

65. Résumé des caractéristiques du produit - AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique : 8/1) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63565244&typedoc=R

66. Résumé des caractéristiques du produit - AMIKACINE MYLAN 1 g, poudre pour solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62516778&typedoc=R

67. Résumé des caractéristiques du produit - AUGMENTIN 1 g/200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64582182&typedoc=R

68. Résumé des caractéristiques du produit - CIFLOX 200 mg/100 mL, solution pour perfusion (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65126598&typedoc=R
69. Résumé des caractéristiques du produit - ZYVOXID 2 mg/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63283095&typedoc=R
70. Résumé des caractéristiques du produit - ISTOPEN 1 g/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69443560&typedoc=R
71. Résumé des caractéristiques du produit - RIFADINE IV 600 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63096551&typedoc=R
72. Résumé des caractéristiques du produit - TARGOCID 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion ou solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60462328&typedoc=R
73. Résumé des caractéristiques du produit - NEBCINE 75 mg, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65533512&typedoc=R
74. Résumé des caractéristiques du produit - VANCOMYCINE MYLAN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69553715&typedoc=R
75. Résumé des caractéristiques du produit - ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65740799&typedoc=R
76. Résumé des caractéristiques du produit - AZACTAM 1 g, poudre et solution pour usage parentéral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5].

Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63918096&typedoc=R

77. Résumé des caractéristiques du produit - FORTUM 1 g, poudre pour solution injectable (IM, IV) ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62481430&typedoc=R

78. Résumé des caractéristiques du produit - COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62867040&typedoc=R

79. Résumé des caractéristiques du produit - TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69552232&typedoc=R

80. Résumé des caractéristiques du produit - MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67353986&typedoc=R

81. Résumé des caractéristiques du produit - PIPERACILLINE PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable (I.M., I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60251352&typedoc=R

82. Résumé des caractéristiques du produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60445784&typedoc=R

83. Résumé des caractéristiques du produit - TICARPEN 5 g, poudre pour solution injectable (I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65373851&typedoc=R

84. Résumé des caractéristiques du produit - CLAVENTIN 3 g/200 mg, poudre pour solution injectable (I.V.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67951898&typedoc=R

85. Fiche info - CAYSTON 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61054849#

86. Résumé des caractéristiques du produit - TADIM 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64199180&typedoc=R

87. Résumé des caractéristiques du produit - TOBI 300 mg/5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 28]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832685&typedoc=R

88. Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2020 Aug 20];92(7):755–69. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25813

89. COVID-19 situation update worldwide, as of 14 November 2020 [Internet]. [cited 2020 Nov 14]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases

90. Segondy M. Les Coronavirus humains. Revue Francophone des Laboratoires [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Nov 16];2020(526):32–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773035X20303117

91. Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. Vol. 41, Revue de Medecine Interne. Elsevier Masson SAS; 2020. p. 308–18.

92. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. Vol. 9, Infectious Diseases of Poverty. BioMed Central Ltd.; 2020.

93. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. Vol. 18, Cell Host and Microbe. Cell Press; 2015. p. 398–401.

94. Sr S, Ps S, Shrivastava SR. World Health Organization Declares Very High Global Risk of Transmission of Corona Virus Disease 2019 Corresponding Author * [Internet].

[cited 2020 Aug 20]. Available from: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-

95. Kashongwe IM, Lepira B, Tuma HN, Makulo JR, Sumaili EK, Ntumba J, et al. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). 2020;2(6):3685–93.

96. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. The EMBO Journal [Internet]. 2005 Apr 20 [cited 2020 Aug 20];24(8):1634–43. Available from: http://emboj.embopress.org/cgi/doi/10.1038/sj.emboj.7600640

97. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.

98. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siati DR, Horoi M, le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 20];277:13. Available from: https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1

99. el Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, el Hangouch J, et al. COVID-19 pandemia: Impact on the cariovascular system. Data of 1st April 2020. Vol. 69, Annales de Cardiologie et d'Angeiologie. Elsevier Masson SAS; 2020. p. 107–14.

100. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. medRxiv [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Aug 21];2020.02.18.20023242. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242

101. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA ophthalmology. 2020 Mar;138(5):575–8.

102. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2020. p. e250–1.

103. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360

104. van Bambeke F, Tulkens P. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse 1. Antibiotiques 2. Antifongiques. 2007.

105. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2020 Sep 11]. Available from: https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/%28offset%29/1

106. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOFLOXACINE TEVA 500 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62059557&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques

107. Aérosolthérapie par nébulisation - Le Moniteur des Pharmacies n° 3208 du 20/01/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cited 2020 Sep 19]. Available from: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3208/aerosoltherapie-par-nebulisation.html

108. Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink HW, de Boer AH. Developments and strategies for inhaled antibiotic drugs in tuberculosis therapy: A critical evaluation. Vol. 86, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Elsevier; 2014. p. 23–30.

109. Vecellio None L, Lemarié E, Diot P. Aerosol therapy. Vol. 2, EMC - Medecine. Elsevier Masson SAS; 2005. p. 56–65.

110. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. International journal of pharmaceutics. 2010 Mar 1;392:1–19.

111. Berkenfeld K, Lamprecht A, McConville JT. Devices for dry powder drug delivery to the lung. AAPS PharmSciTech. 2015 Jun;16(3):479–90.

112. Zhou QT, Tang P, Leung SSY, Chan JGY, Chan HK. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: Where are we headed? Vol. 75, Advanced Drug Delivery Reviews. Elsevier; 2014. p. 3–17.

113. Yang MY, Chan JGY, Chan HK. Pulmonary drug delivery by powder aerosols. Vol. 193, Journal of Controlled Release. Elsevier; 2014. p. 228–40.

114. Aquino RP, Prota L, Auriemma G, Santoro A, Mencherini T, Colombo G, et al. Dry powder inhalers of gentamicin and leucine: formulation parameters,

aerosol performance and in vitro toxicity on CuFi1 cells. International journal of pharmaceutics. 2012 Apr;426(1–2):100–7.

115. Sapet A, Oudyi M, Dubus JC. Inhaled medication in pediatrics. Vol. 69, Revue de Pneumologie Clinique. Elsevier Masson; 2013. p. 198–206.

116. Haghi M, Ong HX, Traini D, Young P. Across the pulmonary epithelial barrier: Integration of physicochemical properties and human cell models to study pulmonary drug formulations. Vol. 144, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc.; 2014. p. 235–52.

117. Lange CF, Finlay WH. Liquid Atomizing: Nebulizing and Other Methods of Producing Aerosols. Journal of Aerosol Medicine [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2020 Sep 19];19(1):28–35. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jam.2006.19.28

118. Ouvrard A. Aérosolthérapie par nébulisation : Etat des lieux de la pratique au CHU d'Angers et rédaction de bonnes pratiques de préparation et d'administration. 2014.

119. Groupe aérosolthérapie GAT-form 2003 Groupe aérosol thérapie de la Société de Pneumologie de langue Française GAT-form Module de formation aérosol.

120. Melani AS. Effects on aerosol performance of mixing of either budesonide or beclomethasone dipropionate with albuterol and ipratropium bromide. Respiratory Care [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2020 Sep 21];56(3):319–26. Available from: http://rc.rcjournal.com/content/56/3/319

121. Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2006 Dec;5(4):205–13.

122. Burchett DK, Darko W, Zahra J, Noviasky J, Probst L, Smith A. Mixing and compatibility guide for commonly used aerosolized medications. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2010 Feb;67(3):227–30.

123. Marchand S, Grégoire N, Brillault J, Lamarche I, Gobin P, Couet W. Biopharmaceutical Characterization of Nebulized Antimicrobial Agents in Rats. 4. Aztreonam. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016 May;60(5):3196–8.

124. Gontijo AVL, Grégoire N, Lamarche I, Gobin P, Couet W, Marchand S. Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 2. Colistin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58(7):3950–6.

125. Marchand S, Boisson M, Mehta S, Adier C, Mimoz O, Grégoire N, et al. Biopharmaceutical Characterization of Nebulized Antimicrobial Agents in Rats: 6. Aminoglycosides. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2018 Oct;62(10).

126. Fiche info - TOBI PODHALER 28 mg, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60565723#

127. Dubus JC, Bassinet L, Chedevergne F, Delaisi B, Desmazes-Dufeu N, Reychler G, et al. Mucoviscidose et traitements inhalés: quoi de neuf en 2013? Revue des Maladies Respiratoires. 2014;31(4):336–46.

128. Rubin BK, Williams RW. Aerosolized Antibiotics for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. Respiration [Internet]. 2014;88(3):177–84. Available from: https://www.karger.com/DOI/10.1159/000366000

129. Résumé des caractéristiques du produit - COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65231841&typedoc=R

130. Fiche info - COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65931808#

131. Kim YK, Lee JH, Lee HK, Chung BC, Yu SJ, Lee HY, et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Journal of Thoracic Disease. 2017;9(3):555–67.

132. Boisson M, Grégoire N, Cormier M, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2017;72(9):2607–12.

133. Gontijo AVL, Brillault J, Grégoire N, Lamarche I, Gobin P, Couet W, et al. Biopharmaceutical characterization of nebulized antimicrobial agents in rats: 1. Ciprofloxacin, moxifloxacin, and grepafloxacin. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014 Jul;58(7):3942–9.

134. Gaspar MC, Grégoire N, Sousa JJS, Pais AACC, Lamarche I, Gobin P, et al. Pulmonary pharmacokinetics of levofloxacin in rats after aerosolization of immediate-release chitosan or sustained-release PLGA microspheres. European journal of

pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2016 Oct;93:184–91.

135. Lamy B. Mise au point galénique et évaluation biopharmaceutique de microparticules chargées en fluoroquinolones pour inhalation. 2018.

136. Lamy B, Tewes F, Serrano DR, Lamarche I, Gobin P, Couet W, et al. New aerosol formulation to control ciprofloxacin pulmonary concentration. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society. 2018 Feb;271:118–26.

137. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, Davis AM, Froehlich J, Gonda I, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with Pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine [Internet]. 2019;7(3):213–26. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30427-2

138. Serisier DJ, Bilton D, de Soyza A, Thompson PJ, Kolbe J, Greville HW, et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Thorax. 2013;68(9):812–7.

139. Stass H, Nagelschmitz J, Willmann S, Delesen H, Gupta A, Baumann S. Inhalation of a dry powder ciprofloxacin formulation in healthy subjects: A phase i study. Clinical Drug Investigation. 2013;33(6):419–27.

140. CHMP. QUINSAIR - ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quinsair-epar-product-information_fr.pdf

141. 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. Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2015;14(4):507–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.013

142. Klinger-Strobel M, Lautenschläger C, Fischer D, Mainz JG, Bruns T, Tuchscherr L, et al. Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis-where do we stand? Expert Opinion on Drug Delivery. 2015;12(8):1351–74.

143. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. International Journal of Antimicrobial Agents [Internet]. 2015;45(3):221–33. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.10.008

144. Livermore DM, Brown DFJ, Quinn JP, Carmeli Y, Paterson DL, Yu VL. Should third-generation cephalosporins be avoided against AmpC-inducible Enterobacteriaceae [1]. Clinical Microbiology and Infection. 2004;10(1):84–5.

145. Boisson M, Mimoz O, Hadzic M, Marchand S, Adier C, Couet W, et al. Pharmacokinetics of intravenous and nebulized gentamicin in critically ill patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. 2018 Oct 1;73(10):2830–7. Available from: https://doi.org/10.1093/jac/dky239

146. Weers J, Tarara T. The PulmoSphere™ platform for pulmonary drug delivery [Internet]. Vol. 5, Therapeutic Delivery. 2014 [cited 2020 Nov 17]. p. 277–95. Available from: http://www.future-science.com/doi/10.4155/tde.14.3

Annexes

Annexe 1 : Classification des antibiotiques (54)

ANTIBIO-RESPONSABLE.FR | TABLEAU DES ANTIBIOTIQUES

LE PORTAIL D'INFORMATION ET DE PROMOTION DU JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES

FAMILLE					DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ENVELOPPES BACTÉRIENNES	BÊTA-LACTAMINES	PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A		*Amoxicilline* *Amoxicilline + Acide clavulanique* *Ampicilline* *Ampicilline + Sulbactam*
			Pénicillines du groupe G ET V		*Benzathine benzylpenicilline* *Benzathine pénicilline (forme long retard)* *Benzathine phenoxymethylpenicilline* *Pénicillines G = benzylpénicilline sodique* *Pénicilline V*
			Pénicillines du groupe M		*Cloxacilline* *Oxacilline*
			Carboxypénicillines		*Ticarcilline* *Ticarcilline + Acide clavulanique*
			Uréidopénicillines		*Pipéracilline* *Pipéracilline + Tazobactam*
			Aminidopénicillines		*Pivmécillinam*
			Témocilline		*Témocilline*
		CARBAPÉNÈMES			*Ertapénem* *Imipénem + Cilastatine* *Méropénem*
		MONOBACTAME			*Aztréonam*
		CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1ère génération (C1G)		*Céfaclor* *Céfadroxil* *Céfalexine* *Céfalotine* *Céfazoline* *Céfradine*
			Céphalosporines de 2ème génération (C2G)		*Céfamandole* *Céfoxitine* *Céfuroxime sodique* *Céfuroxime axétil*
			Céphalosporines de 3ème génération (C3G)	C3G orales	*Céfixime* *Cefpodoxime proxétil* *Cédodiam hexétil*
				C3G injectables	*Céfépime* *Céfotaxime* *Cefpirome* *Ceftazidime* *Ceftriaxone*
		FOSFOMYCINE			*Fosfomycine* *Fosfomycine trométamol*
		GLYCOPEPTIDES			*Teicoplanine* *Vancomycine*
		LIPOPEPTIDE			*Daptomycine*
		POLYMYXINES			*Polymyxine E ou colistine*
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES	AMINOSIDES				*Amikacine sulfate* *Gentamicine* *Neomycine (associée)* *Nétilmycine* *Spectinomycine* *Streptomycine* *Tobramycine*
	MACROLIDES ET APPARENTÉS	MACROLIDES VRAIS			*Amphotericine B* *Azithromycine* *Clarithromycine* *Érythromycine* *Josamycine* *Midécamycine* *Roxithromycine*
		LINCOSAMIDES			*Clindamycine* *Lincomycine*
		KÉTOLIDES			*Télithromycine*
		SYNERGISTINES			*Pristinamycine*
	PHÉNICOLES				*Thiamphénicol*
	CYCLINES				*Chlortetracycline* *Doxycycline* *Lymécycline* *Méthylènecycline* *Minocycline* *Tigécycline*
	ACIDES FUSIDIQUES				*Acide fusidique*
	OXAZOLIDINONES				*Linézolide* *Tedizolid*
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES	QUINOLONES	QUINOLONES URINAIRES	QUINOLONES 1ÈRE GÉNÉRATION		*Acide pipémidique* *Fluméquine*
			FLUOROQUINOLONES		*Énoxacine* *Loméfloxacine* *Norfloxacine*
		QUINOLONES SYSTÉMIQUES	FLUOROQUINOLONES		*Ciprofloxacine* *Ofloxacine* *Péfloxacine*
		QUINOLONES ANTIPNEUMOCOCCIQUES	FLUOROQUINOLONES		*Lévofloxacine* *Moxifloxacine*
	QUINOLÉINES				*Hydroxyquinoléine*
	MUPIROCINE				*Mupirocine*
	AUTRES				*Rifamycine*

	FAMILLE		DCI
INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE	**SULFAMIDES**		*Sulfadiazine* *Sulfadiazine + Pyriméthamine* *Sulfaméthizol* *Sulfafurazole + Érythromycine* *Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (Cotrimoxazole)*
MÉCANISMES COMPLEXES OU MÉCONNUS	**PRODUITS NITRÉS**	**NITROFURANES**	*Nitrofurantoïne* *Nifuroxazide*
		NITRO-IMIDAZOLES	*Métronidazole* *Ornidazole* *Tinidazole*
	ANTITUBERCULEUX		*Éthambutol* *Isoniazide* *Isoniazide + Rifampicine* *Pyrazinamide* *Pyrazinamide + Isoniazide + Rifampicine* *Rifabutine* *Rifampicine*

Annexe 2 : Posologies recommandées dans la prise en charge des PAC (36)

Classe d'antibiotiques	Molécules	Posologies
Pénicillines A	Amoxicilline (PO / IV)	1 g x 3/j
	Amoxicilline + AC (PO) (Rapport 8/1)	1 g x 3/j
C3G	Ceftriaxone (IV / IM / SC)	1 à 2 g x 1/j
	Céfotaxime (IV)	1 à 2 g x 3/j
Bêta-lactamines anti – *Pseudomonas*	Pipéracilline / Tazobactam (IV)	4 g / 500 mg x 3/j
	Céfépime (IV)	2 g x 2/j
	Imipenem / Cilastatine (IV)	1 g / 1 g x 3/j
	Méropeenem (IV)	1 à 2 g / 8 h
Macrolides	Erythromycine	IV : 1 g x 3 à 4/j PO : 1 g x 3/j
	Clarithromycine (PO)	500 mg x 3/j
	Josamycine (PO)	1 g x 2/j
	Roxithromycine (PO)	150 mg x 2/j
	Spiramycine	IV : 3 M UI x 3/j PO : 9 M UI en 2 ou 3 prises
Synergistines	Pristinamycine (PO)	3 g/j x 2 ou 3 prises (prise au moment du repas)
FQAP	Lévofloxacine (PO / IV)	500 mg x 1 à 2/j
	Moxifloxacine (PO / IV)	400 mg x 1/j
Aminosides (maximum 5 jours)	Amikacine (IV)	15 à 20 mg/kg x 1/j
	Tobramycine (IV)	3 à 5 mg/kg x 1/j

Annexe 3 : Posologies recommandées dans le traitement des exacerbations de la BPCO (48)

Classe d'antibiotiques	Molécules	Posologies
Pénicillines A	Amoxicilline (PO / IV)	1 g x 3/j
	Amoxicilline + AC (PO) (Rapport 8/1)	1 g x 3/j
C2G	Céfuroxime (PO)	250 mg x 2/j
C3G	Cefpodoxime (PO)	200 mg x 2/j
	Ceftriaxone (IV / IM / SC)	1 à 2 g x 1/j (Maximum 5 jours)
	Céfotaxime (IV)	1 à 2 g x 3/j
Macrolides (5 jours de traitement)	Azithromycine (PO)	500 mg le 1^{e} jour puis 250 mg les 4 jours suivants
	Erythromycine	IV : 1 g x 3 à 4/j PO : 1 g x 3/j
	Clarithromycine (PO)	Standard : 500 mg x 2/j LP : 1 g x 1/j
	Josamycine (PO)	1 g x 2/j
	Roxithromycine (PO)	150 mg x 2/j
	Spiramycine	IV : 1,5 M UI x 3/j PO : 6 à 9 M UI en 2 ou 3 prises
Synergistines	Pristinamycine (PO)	1 g x 3/j pendant 4 jours (prise au moment du repas)
FQAP	Lévofloxacine (PO / IV)	500 mg x 1 à 2/j
	Moxifloxacine (PO / IV)	400 mg x 1/j

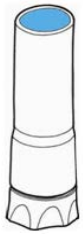
Annexe 4 : Notice du TOBI PODAHLER® (Instructions d'utilisation) (126)

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DE L'INHALATEUR PODHALER

Veuillez lire attentivement les instructions suivantes pour apprendre comment utiliser et entretenir votre inhalateur Podhaler.

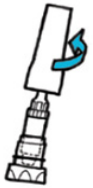
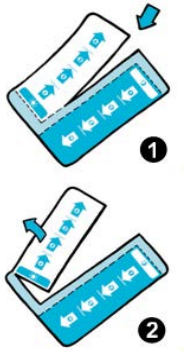
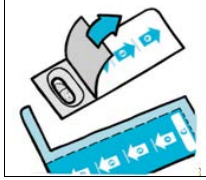
A l'intérieur de votre boîte hebdomadaire de TOBI Podhaler
Chaque boîte hebdomadaire de TOBI Podhaler contient :

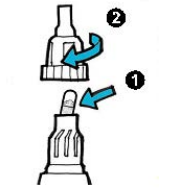
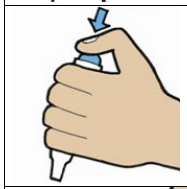
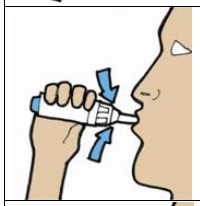
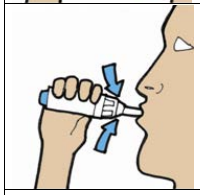
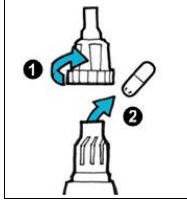
- 1 inhalateur (l'inhalateur Podhaler) et son étui de rangement.
- 7 plaquettes de gélules (une plaquette pour chaque jour de la semaine).
- Chaque plaquette de gélules contient 8 gélules (correspondant à une dose quotidienne : le contenu de 4 gélules à inhaler le matin et le contenu de 4 gélules à inhaler le soir).

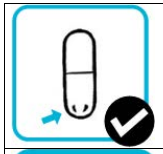
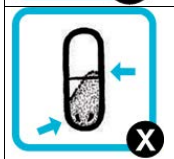
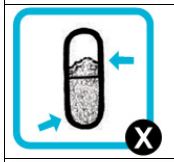
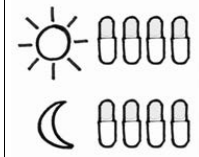
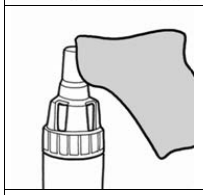
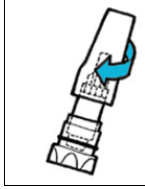
		
Plaquette de gélules	**Inhalateur**	**Etui de rangement**

Comment inhaler votre médicament avec l'inhalateur Podhaler

- **Utiliser uniquement l'inhalateur Podhaler contenu dans cette boîte.** Ne pas utiliser les gélules de TOBI Podhaler avec tout autre inhalateur, et ne pas utiliser l'inhalateur Podhaler pour prendre tout autre médicament.
- Au début d'une nouvelle boîte hebdomadaire de gélules, utiliser le nouvel inhalateur Podhaler fourni dans la boîte. Chaque inhalateur Podhaler n'est utilisé que pendant 7 jours. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments et des inhalateurs qui ne sont plus nécessaires.
- **Ne pas avaler les gélules**. La poudre contenue dans les gélules est destinée à être inhalée.
- Conserver toujours les gélules dans la plaquette de gélules jusqu'au moment de leur utilisation. Ne sortez pas les gélules de la plaquette à l'avance.
- Conserver l'inhalateur Podhaler dans son étui fermé hermétiquement en dehors des périodes d'utilisation.

	1. Lavez-vous les mains et **séchez-les bien**.
	2. • Juste avant l'utilisation, retirez l'inhalateur de son étui en le tenant par le bas et en tournant la partie supérieure de l'étui dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. • Mettez de côté la partie supérieure de l'étui. • Examinez l'inhalateur pour vous assurer qu'il n'est ni endommagé ni sale. • Placez l'inhalateur en position verticale sur la base de l'étui.
	3. • Maintenez le corps de l'inhalateur et dévissez l'embout buccal dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. • Posez l'embout buccal de côté sur une surface propre et sèche.
	4. Détachez en suivant les pointillés de la plaquette de gélules dans le sens de la longueur, puis de la largeur, comme indiqué sur les images (1) et (2).
	5. • Détachez le film métallisé de la plaquette de gélules pour faire apparaître une seule gélule. • Retirez la gélule de la plaquette.

	6. • Placez la gélule directement dans la chambre d'inhalation (1). • Replacez l'embout buccal. • Vissez l'embout buccal fermement jusqu'au bout. Ne serrez pas trop fort (2).
	7. • Tenez l'inhalateur **avec l'embout buccal dirigé vers le bas.** • Perforez la gélule en appuyant fermement sur le bouton bleu avec votre pouce aussi loin que possible, puis relâchez le bouton. • Vous êtes maintenant prêt à inhaler la gélule en 2 inhalations séparées (Etapes 8 et 9).
	8. **Inhalez la gélule – 1re inhalation :** Avant de placer l'embout buccal dans votre bouche, expirez complètement, à distance de l'inhalateur. Placez l'embout buccal dans votre bouche et fermez bien la bouche. Inhalez la poudre profondément en une seule inhalation. Retirez l'inhalateur de votre bouche et retenez votre respiration pendant environ 5 secondes. Puis expirez normalement, en dehors de l'inhalateur.
	9. **Inhalez la gélule – 2e inhalation :** • Respirez normalement quelques fois en dehors de l'inhalateur. • Lorsque vous êtes prêt, procédez à votre 2e inhalation en répétant l'étape 8, en utilisant la même gélule.
	10. Dévissez l'embout buccal (1) et retirez la gélule de la chambre d'inhalation (2).

	11. **Examinez la gélule utilisée. Elle doit être perforée et vide.** Si elle est vide, jetez la gélule.
	Si la gélule est perforée mais qu'elle contient encore de la poudre : • Replacez la gélule dans la chambre d'inhalation (étape 6). Placez d'abord la partie perforée de la gélule. • Replacez l'embout buccal et répétez les étapes 8, 9 et 10.
	Si la gélule ne semble pas perforée : • Replacez la gélule dans la chambre d'inhalation (étape 6) • Replacez l'embout buccal et répétez les étapes 7, 8 et 9. • Après cela, si la gélule est toujours pleine et qu'elle ne semble pas perforée, remplacez l'inhalateur par l'inhalateur de rechange et répétez les étapes 2, 3, 6, 7, 8, 9 et 10.
	12. Prenez les 3 autres gélules de la même manière. • Pour chaque gélule restante, répétez les étapes 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11. • Jetez toutes les gélules vides.
	13. • Replacez l'embout buccal et vissez-le fermement jusqu'au bout. Lorsque la dose complète (4 gélules) a été inhalée, essuyez l'embout buccal avec un linge propre et sec. • **Ne lavez pas l'inhalateur à l'eau**.
	14. • Replacez l'inhalateur dans son étui de rangement. • Tournez la partie supérieure de l'étui dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit fermé hermétiquement.

N'OUBLIEZ PAS :

- Pour utilisation par inhalation uniquement.
- **Ne pas avaler les gélules de TOBI Podhaler.**
- **Utilisez uniquement l'inhalateur contenu dans cette boîte.**
- Conservez toujours les gélules de TOBI Podhaler dans la plaquette de gélules. Retirez une gélule uniquement juste avant de l'utiliser. Ne pas conserver les gélules dans l'inhalateur.
- Conservez toujours les gélules de TOBI Podhaler et l'inhalateur dans un lieu sec.
- Ne jamais placer une gélule de TOBI Podhaler directement dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Tenez toujours l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le bas lorsque vous perforez la gélule.
- Ne pas appuyer sur le bouton poussoir plus d'une fois à chaque fois.
- Ne jamais souffler dans l'embout buccal de l'inhalateur.
- Ne jamais laver l'inhalateur Podhaler avec de l'eau. Le conserver au sec dans son étui de rangement.

Informations supplémentaires
Il peut arriver occasionnellement que de petits morceaux de la gélule traversent le tamis et pénètrent dans votre bouche.

- Si cela se produit, il se peut que vous sentiez ces morceaux sur votre langue.
- Si vous avalez ou que vous inhalez ces morceaux, ceci n'est pas dangereux.
- La probabilité que la gélule se rompe en morceaux sera augmentée si la gélule est perforée accidentellement plus d'une fois ou si l'inhalateur n’est pas tenu avec l'embout buccal dirigé vers le bas au cours de l'étape 7.

Annexe 5 : Notice du CAYSTON® et son nébuliseur Altera (85)

Notice : Information de l'utilisateur

Cayston 75 mg, poudre et solvant pour solution pour inhalation par nébuliseur
Aztréonam

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cayston et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cayston
3. Comment prendre Cayston
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cayston
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cayston et dans quels cas est-il utilisé

Cayston contient la substance active aztréonam. Cayston est un antibiotique utilisé dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie héréditaire potentiellement fatale qui touche les glandes muqueuses des organes internes, en particulier les poumons, mais également le foie, le pancréas et le système digestif. Au niveau pulmonaire, la mucoviscidose obstrue les poumons avec des sécrétions (mucus) très épaisses, ce qui rend la respiration difficile.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cayston

Ne prenez jamais Cayston

- **si vous êtes allergique** à l'aztréonam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Cayston :
- si vous êtes **allergique à tout autre antibiotique** (comme les pénicillines, céphalosporines et/ou carbapénèmes) ;
- si vous êtes intolérant(e) à d'autres médicaments inhalés ou si ceux-ci provoquent chez vous une oppression dans la poitrine ;
- si vous avez **des problèmes de reins** ;
- s'il vous est **déjà arrivé de cracher du sang** ou si vous crachez actuellement du sang;
- si vous avez déjà eu de **mauvais résultats** à vos **tests de fonction pulmonaire**

Si vous êtes dans l'un de ces cas, **signalez-le à votre médecin** avant de commencer à utiliser Cayston.

En tant que médicament à inhaler, Cayston peut vous faire tousser, ce qui pourrait vous amener à cracher du sang. S'il vous est déjà arrivé de cracher du sang ou si vous crachez actuellement du sang, vous devez utiliser Cayston uniquement si votre médecin estime que les bénéfices associés à la prise de ce médicament sont supérieurs au risque de cracher du sang.

Il est possible que les tests de votre fonction pulmonaire se dégradent temporairement au cours du traitement par Cayston, mais cet effet ne dure généralement pas.

Enfants

Cayston ne doit pas être utilisé chez les enfants en dessous de 6 ans.

Autres médicaments et Cayston

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de Cayston chez la femme enceinte ; par conséquent, vous ne devez pas prendre Cayston pendant la grossesse sauf si vous en avez spécifiquement discuté avec votre médecin.

Si vous prévoyez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Cayston. Vous pouvez allaiter pendant votre traitement par Cayston car la quantité de Cayston susceptible d'être absorbée par votre enfant au cours de l'allaitement est extrêmement faible.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet de Cayston sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est attendu.

3. Comment prendre Cayston

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est :

- **Prenez Cayston 3 fois par jour en cycles répétés de 28 jours de traitement suivis de 28 jours sans traitement.** Chacune des trois doses doit être prise par inhalation à quatre heures d'intervalle au moins, à l'aide d'un nébuliseur Altera. Avec ce nébuliseur Altera, vous pouvez utiliser soit une unité de commande eBase, soit une unité de commande eFlow rapid.

- Chaque dose est constituée du mélange d'un flacon de Cayston avec une ampoule de solvant. Cayston doit être mélangé avec un solvant avant d'être inhalé à l'aide du nébuliseur Altera.

Introduisez la solution de Cayston préparée dans le nébuliseur Altera (voir ci-dessous). Il faut environ 2 à 3 minutes pour inhaler la totalité de chaque préparation.

Utilisez un bronchodilatateur avant chaque utilisation de Cayston. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant l'administration de chaque dose de Cayston

et les bronchodilatateurs de longue durée d'action, entre 30 minutes et 12 heures avant l'administration de chaque dose de Cayston.

Si vous recevez d'autres traitements par inhalation de la mucoviscidose, il est recommandé d'observer l'ordre d'utilisation suivant :

1. bronchodilatateur
2. mucolytiques (médicament contribuant à dissoudre le mucus épais produit dans les poumons)

et pour finir :

3. Cayston

Ne mélangez Cayston à aucun autre médicament dans le nébuliseur Altera.
- Ne mettez pas d'autres médicaments dans le nébuliseur Altera.
- Ne mettez pas d'aztréonam sous sa forme injectable (intraveineuse) dans le nébuliseur Altera. L'aztréonam injectable ne convient pas à l'inhalation.

Comment prendre Cayston à l'aide du nébuliseur Altera

Vous aurez besoin du matériel suivant :
- Un flacon de Cayston en verre brun avec capuchon bleu.
- Une ampoule de solvant en plastique (à base de chlorure de sodium à 0,17 % M/V). Les informations figurant sur l'ampoule de solvant sont fournies uniquement en anglais (voir rubrique 6).
- Un nébuliseur Altera équipé d'un tamis générateur d'aérosols Altera raccordé à une unité de commande eFlow du type 178 (eFlow rapid) ou du type 678 (eBase).

Vous devez utiliser le nébuliseur Altera prévu spécifiquement pour Cayston, équipé d'un tamis générateur d'aérosols Altera. Ne tentez pas de prendre Cayston avec un autre type de nébuliseur (même le nébuliseur eFlow rapid).

Vérifiez que votre nébuliseur fonctionne correctement avant de commencer le traitement par Cayston. Lisez attentivement le mode d'emploi du fabricant fourni avec le kit de nébulisation Altera.

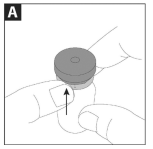
Préparation de la dose de Cayston à inhaler

- Ne préparez Cayston que lorsque vous êtes prêt(e) à l'administrer.
- N'utilisez pas Cayston si vous remarquez que l'emballage n'est pas intact.
- N'utilisez pas Cayston si le médicament a été conservé hors du réfrigérateur pendant plus de 28 jours.
- N'utilisez pas le solvant ou la solution de Cayston reconstituée si le liquide est trouble ou contient des particules.

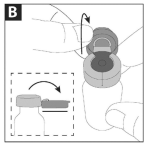
1. **Sortez un flacon de Cayston en verre brun et une ampoule de solvant** de la boîte. Les ampoules de solvant doivent être séparées les unes des autres en tirant délicatement dessus.

2. **Tapotez délicatement le flacon en verre brun** contenant Cayston afin que la poudre se tasse au fond. Ceci permet de s'assurer que la dose correcte de médicament est préparée.

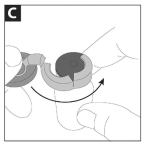
3. **Suivez les étapes A à D de la figure 1 ci-dessous pour ouvrir le flacon en verre brun :**



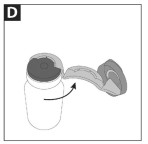
Étape A : placez le flacon sur une surface plane, la languette du capuchon bleu dirigée vers vous. En tenant fermement le flacon d'une main, de l'autre main, soulevez lentement le capuchon bleu.



Étape B : tirez le capuchon bleu vers le bas en position plane (horizontale) (la face inférieure du capuchon bleu visible), pour préparer le retrait du joint métallique. Ne détachez pas complètement le joint métallique.



Étape C : en tenant toujours fermement le flacon d'une main, de l'autre main, tirez lentement sur le capuchon bleu dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne tournez pas le capuchon bleu.



Étape D : lorsque le joint métallique s'ouvre, continuez à tirer lentement sur le capuchon bleu dans le sens contraire des aiguilles d'une montre jusqu'à retirer complètement le joint métallique.

Figure 1

4. Jetez le joint métallique à la poubelle. Retirez le bouchon en caoutchouc avec précaution (mais ne le jetez pas encore).

5. **Ouvrez l'ampoule de solvant** en tournant la tête de l'ampoule. Pressez l'ampoule pour en vider complètement le contenu dans le flacon (figure 2). Ensuite, faites tourner délicatement le mélange dans le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre et obtention d'un liquide limpide.

Il est préférable de prendre Cayston immédiatement après préparation de la solution. Si toutefois vous ne pouvez pas utiliser tout de suite la dose préparée, remettez le bouchon en place sur le flacon et placez ce dernier au réfrigérateur. Utilisez la solution préparée dans les 8 heures.

Figure 2

Préparation du nébuliseur Altera pour la prise de Cayston

1. **Veillez à placer le nébuliseur Altera** sur une surface plate et stable.

2. **Retirez le couvercle du réservoir à médicament** en le faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

3. **Versez** dans le réservoir à médicament du nébuliseur Altera **la totalité de la solution de Cayston préparée dans le flacon** (figure 3a). Veillez à vider complètement le flacon. Si nécessaire, tapotez délicatement le flacon contre le bord du réservoir à médicament.

4. **Fermez le réservoir à médicament** en alignant les marques du couvercle du réservoir à médicament sur les fentes du réservoir. Appuyez sur le couvercle et faites-le tourner dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il ne puisse plus tourner (figure 3b).

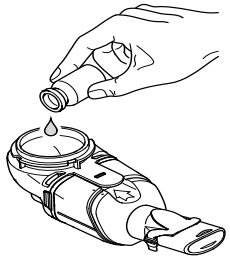


Figure 3a

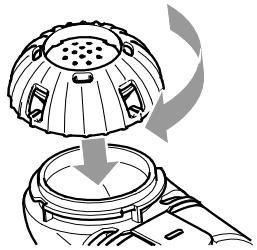


Figure 3b

Utilisation du nébuliseur Altera pour l'administration de Cayston

1. **Commencez le traitement.** Installez-vous confortablement en position assise, en vous tenant droit(e). Tenez l'appareil à l'horizontale et placez l'embout buccal dans votre bouche en refermant vos lèvres autour de l'embout (figure 4).

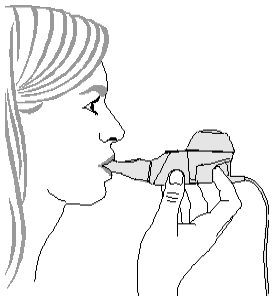


Figure 4

Maintenez l'appareil en position horizontale.

2. **Appuyez sur la touche On/Off** de l'unité de commande **et maintenez-la enfoncée** pendant quelques secondes. Vous entendrez une tonalité (« bip ») et le voyant lumineux passera au vert.

3. **Au bout de quelques secondes,** une vaporisation commencera à se diffuser dans la chambre du nébuliseur Altera. Si la vaporisation ne se déclenche pas, reportez-vous au manuel d'utilisation Altera pour plus d'informations.

4. **Respirez normalement** (inspirez et expirez) dans l'embout buccal. Evitez de respirer par le nez. Continuez à inspirer et expirer tranquillement jusqu'à la fin du traitement.

5. **Une fois que le médicament aura été administré en totalité,** vous entendrez un signal sonore signifiant « traitement terminé » (2 « bips »).

6. **Une fois le traitement terminé,** ouvrez le couvercle du réservoir à médicament pour vérifier que tout le médicament a été administré. Il est possible qu'il reste quelques gouttes de médicament dans le réservoir à la fin du traitement. Au cas où il reste plus que quelques gouttes de liquide, refermez le couvercle du réservoir à médicament et reprenez le traitement.

7. **Une fois le traitement terminé,** déconnectez l'unité de commande et démontez le nébuliseur Altera pour le nettoyer et le désinfecter. Pour connaître les procédures complètes de nettoyage et de désinfection, reportez-vous au mode d'emploi du fabricant fourni avec le nébuliseur Altera.

Si vous devez arrêter le traitement avant la fin

8. Si, pour une quelconque raison, vous devez interrompre le traitement avant de l'avoir terminé, appuyez sur la touche On/Off et maintenez-la enfoncée pendant une seconde complète. Pour reprendre le traitement, appuyez de nouveau sur la touche On/Off pendant une seconde complète puis recommencez le traitement.

Remplacement du nébuliseur Altera

Le nébuliseur Altera est conçu pour fonctionner pendant trois cycles de 28 jours de traitement par Cayston s'il est utilisé conformément aux instructions. Passé ce délai, vous devez remplacer le nébuliseur Altera, y compris le tamis générateur d'aérosols. Si vous remarquez que l'appareil fonctionne moins bien avant la fin des trois cycles (par exemple, si la diffusion de la vaporisation tarde davantage à apparaître, c'est-à-dire si elle met plus de 5 minutes), reportez-vous au mode d'emploi du nébuliseur Altera.

Annexe 6 : Notice du COLOBREATHE (130)

Notice : information de l'utilisateur

COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule
Colistiméthate de sodium

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Colobreathe et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Colobreathe ?
3. Comment utiliser Colobreathe ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Colobreathe.
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Colobreathe et dans quel cas est-il utilisé ?

Colobreathe contient du colistiméthate de sodium, un antibiotique de la famille des polymyxines.

Colobreathe est utilisé pour contrôler les infections pulmonaires chroniques causées par la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients adultes et enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de mucoviscidose. *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie très fréquente qui infecte presque tous les patients atteints de mucoviscidose à un moment ou à un autre de leur vie. Certaines personnes contracteront cette infection très jeunes, tandis que d'autres pourront la développer plus tard. Si cette infection n'est pas correctement contrôlée, elle provoquera des lésions aux poumons.

Comment le médicament agit-il
Colobreathe agit en détruisant la membrane cellulaire bactérienne, ce qui entraîne la mort des bactéries.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Colobreathe ?

N'utilisez jamais Colobreathe :
- si vous/votre enfant êtes allergique au colistiméthate de sodium, au sulfate de colistine ou aux polymyxines.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin si vous/votre enfant présentez l'une des conditions suivantes :
- Vous avez mal réagi précédemment à des médicaments sous forme de poudre sèche inhalée, sauf si vous en avez déjà discuté avec votre médecin.
- Vous souffrez d'une pathologie musculaire appelée myasthénie ou de la pathologie héréditaire appelée porphyrie.
- Du sang dans vos expectorations (secrétions émises en toussant).

Après chaque inhalation de Colobreathe, la bouche doit être rincée à l'eau. L'eau de rinçage ne doit pas être avalée. Le rinçage peut réduire le risque de développer une surinfection fongique buccale au cours du traitement et peut également réduire le goût désagréable associé au colistiméthate de sodium.

Lorsque vous/votre enfant commencerez à utiliser Colobreathe, vous pourrez remarquer une toux, un essoufflement, une restriction dans la poitrine ou une respiration sifflante. Le nombre de ces effets indésirables peut diminuer à mesure que vous continuez à utiliser l'inhalateur ou votre médecin peut vous prescrire un bronchodilatateur à utiliser avant ou après la prise de Colobreathe. Si l'un de ces effets devient problématique, veuillez contacter votre médecin qui pourra changer votre traitement.

Si vous/votre enfant souffrez d'un quelconque problème rénal ou neurologique, la prudence est recommandée avec l'administration de Colobreathe, mais votre médecin devrait en être informé.

Si vous/votre enfant devez recevoir du colistiméthate sous d'autres formes, qu'il s'agisse d'un traitement par injection ou par nébulisation, la prudence est recommandée lors de l'utilisation de Colobreathe, mais votre médecin devrait en être informé.

Enfants
Ne donnez pas Colobreathe à des enfants âgés de moins de 6 ans car il ne leur convient pas.

Autres médicaments et Colobreathe
Informez votre médecin si vous/votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, et en particulier :
- si vous/votre enfant prenez des antibiotiques appelés aminosides que l'on utilise dans le traitement de certaines infections, car la prudence est recommandée lors de l'utilisation avec Colobreathe ;
- si vous/votre enfant souffrez de myasthénie et prenez des antibiotiques de type macrolide, comme l'azithromycine et la clarithromycine ou des fluoroquinolones comme la norfloxacine et la ciprofloxacine. La prise de ces médicaments en même temps que Colobreathe peut entraîner des problèmes liés à une faiblesse musculaire ;
- si vous/votre enfant utilisez du colistiméthate par injection ou par nébulisation, car la prudence est recommandée lors de l'utilisation avec Colobreathe ;
- si vous/votre enfant devez recourir à une anesthésie générale, car la prudence est recommandée lors de l'utilisation de Colobreathe.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'existe pas de données concernant la sécurité de Colobreathe chez la femme enceinte. Votre médecin doit vous conseiller avant d'utiliser Colobreathe pour vous indiquer si les bénéfices du traitement sont supérieurs aux risques encourus pour la grossesse.

Le colistiméthate de sodium qui passe dans le sang peut être sécrété dans le lait maternel. Veuillez discuter de l'utilisation de Colobreathe avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il est possible que lors de l'utilisation de Colobreathe vous ressentiez des étourdissements, une confusion ou ayez des problèmes de vue. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines jusqu'à ce que les symptômes aient disparu.

3. Comment utiliser Colobreathe

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Veuillez consulter votre médecin en cas de doute.

La première dose doit être administrée sous surveillance médicale.

Posologie

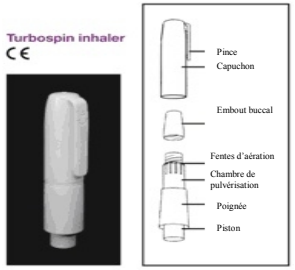
Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus

- Le contenu d'une gélule de Colobreathe doit être inhalé deux fois par jour à l'aide de l'inhalateur Turbospin.
- Il faut respecter un intervalle de 12 heures entre les doses.

Ordre dans lequel les autres traitements doivent être pris ou réalisés
Si vous/votre enfant prenez un autre traitement pour la mucoviscidose, vous/votre enfant devez les prendre dans l'ordre suivant :

- Bronchodilatateurs inhalés
- Kinésithérapie respiratoire
- Autres médicaments inhalés
- Puis Colobreathe

Vous/votre enfant devez confirmer l'ordre de vos traitements avec votre médecin.



Mode d'administration

Colobreathe est inhalé dans les poumons sous forme de poudre provenant de la gélule, à l'aide d'un inhalateur manuel appelé Turbospin. Colobreathe peut uniquement être administré à l'aide de ce dispositif.

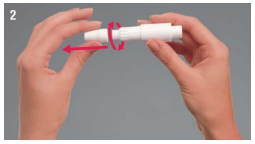
Ne pas avaler les gélules.

Pour inhaler Colobreathe à partir de la gélule avec l'inhalateur Turbospin, suivez la procédure décrite ci-dessous. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière doit vous montrer/montrer à votre enfant comment inhaler le médicament lorsque vous/votre enfant commencez le traitement pour la première fois :

Inhalation de Colobreathe avec l'inhalateur Turbospin

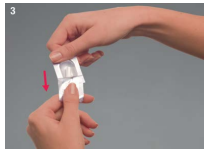
Préparation de l'inhalateur Turbospin

1. Retirez le capuchon en tirant doucement.

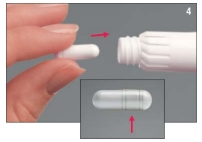


.

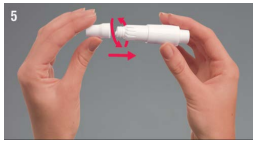
2. Dévissez l'embout buccal, ce qui expose la chambre de l'inhalateur Turbospin.



3. Sortez une seule gélule de la plaquette. Une fois la gélule sortie, elle doit être utilisée immédiatement.

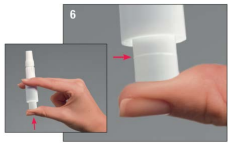


4. Insérez avec précaution la gélule dans la chambre, avec l'extrémité la plus large en avant. Il n'est pas nécessaire de forcer.



5. Replacez maintenant l'embout buccal en le revissant.

Perçage de la gélule et inhalation du médicament



6. Pour percer la gélule :
- En tenant l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le haut, poussez doucement le piston jusqu'à la ligne visible, vous sentirez alors une résistance, et cela fixera la gélule en place pour le perçage. Maintenez cette position avant de continuer l'étape de perçage.
- Maintenant, la gélule étant fixée en place, continuer à pousser le piston aussi loin que possible puis relâchez-le.
- La gélule est maintenant percée et le contenu peut être inhalé.
- **Ne percez pas** la gélule plus d'une fois. Vous pourrez voir une petite quantité de poudre libérée de la chambre lorsque la gélule a été percée. C'est normal.

7. Expirez lentement. Placez l'embout buccal entre les lèvres et les dents, en serrant les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas couvrir les fentes d'aération avec vos doigts ou votre bouche pendant l'inhalation.
8. Inspirez ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre ou sentir la gélule tourner.
9. Retirez l'inhalateur Turbospin de votre bouche et retenez votre inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous n'éprouverez pas de gêne, puis expirez lentement.
10. Si vous n'entendez pas la gélule tourner, elle peut être coincée dans la chambre. Dans ce cas, vous pouvez la décoincer en tapotant doucement la chambre. N'essayez pas de la décoincer en appuyant plusieurs fois sur le piston. Si la gélule ne peut pas être décoincée et que la poudre ne peut pas être inhalée, éliminez la gélule percée et toute la poudre restante et utilisez une autre gélule.
11. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 7 et 8 pour garantir que vous avez vidé la gélule.
12. Vous pouvez vérifier que la gélule est vide en dévissant l'embout buccal et en contrôlant la gélule. Si elle n'est pas vide, répétez les étapes 7, 8 et 9 jusqu'à ce que tout le contenu ait été inhalé.
13. Lorsque tout le contenu a été inhalé, rincez-vous bien la bouche avec de l'eau puis crachez l'eau.

Pour retirer la gélule vide de l'inhalateur Turbospin

14. Lorsque la gélule est vide, dévissez l'embout buccal, puis retirez et éliminez la gélule vide.

Informations supplémentaires

Lorsque vous inhalez doucement, l'air est aspiré à travers le corps de l'inhalateur Turbospin dans la chambre de la gélule. Les minuscules particules de médicament contenues dans la gélule sont captées dans l'air inhalé et transportées vers les poumons par les voies respiratoires.

Occasionnellement, de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule peuvent pénétrer dans la bouche ou les voies respiratoires.
- Dans ce cas, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue ou dans vos voies respiratoires.
- L'enveloppe de la gélule est en gélatine, qui est sans danger pour l'homme si elle est avalée ou inhalée.
- La probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape 6.

Nettoyage du dispositif Turbospin

Nettoyez l'inhalateur Turbospin après chaque dose en suivant la procédure suivante :
1. Appuyez fort sur le piston plusieurs fois tout en gardant la chambre tournée vers le bas.
2. Nettoyez la chambre à l'aide d'un mouchoir en papier ou d'un coton-tige. N'utilisez pas d'eau.
3. Vissez fermement l'embout buccal, remettez le bouchon ; l'inhalateur est prêt à être utilisé pour votre prochaine dose.

Si vous/votre enfant avez utilisé plus de Colobreathe que vous/votre enfant n'auriez dû ou si vous avez accidentellement avalé la gélule, contactez immédiatement votre médecin pour qu'il vous conseille.

Si vous/votre enfant oubliez d'utiliser Colobreathe

Si vous/votre enfant oubliez de prendre une dose de Colobreathe, vous/votre enfant devez alors prendre la dose oubliée dès que vous/votre enfant constatez l'oubli. Vous/votre enfant ne devez pas prendre 2 doses dans un intervalle de 12 heures. Continuez ensuite conformément aux instructions posologiques.

Si vous/votre enfant arrêtez d'utiliser Colobreathe

N'arrêtez pas votre traitement prématurément, sauf si indiqué par votre médecin. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement/du traitement de votre enfant.

Si vous/votre enfant avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions allergiques
Une réaction allergique avec Colobreathe est possible (généralement, les réactions allergiques graves peuvent provoquer des éruptions cutanées, un œdème du visage, de la langue et du cou, une incapacité à respirer en raison d'un rétrécissement des voies aériennes et la perte de connaissance). **Si vous/votre enfant observez des signes de réaction allergique, vous devez immédiatement consulter un médecin**.

Autres effets indésirables éventuels

Vous/votre enfant pouvez avoir un goût désagréable dans la bouche après avoir inhalé Colobreathe.

Très fréquent : affecte plus d'1 utilisateur sur 10
- Difficulté à respirer
- Toux, irritation de la gorge
- Voix rauque ou affaiblissement, ou même perte de la voix

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Résumé

L'anatomie du système pulmonaire permet de protéger les poumons des agents pathogènes, mais complique l'administration des médicaments directement dans les alvéoles, site principal des infections. Les infections pulmonaires représentent un réel enjeu de santé publique. De par leur nombre et leur fréquence, elles représentent une part importante du recours aux antibiotiques. L'utilisation d'antibiotiques par voie orale ou intraveineuse expose le patient à des doses élevées, responsables d'effets indésirables, qui peuvent être graves. Cette exposition systémique peut également induire l'apparition de résistances. Ces dernières sont de plus en plus fréquentes et de plus en plus problématiques car de nombreuses bactéries deviennent multirésistantes. Cependant, les poumons présentent l'intérêt non négligeable d'avoir une voie d'abord directe pour les médicaments, ce qui permet de s'affranchir d'une exposition systémique et de diminuer les doses administrées, tout en maintenant des concentrations efficaces suffisantes au site de l'infection.

Mots clés : infections pulmonaires, pneumonie, BPCO, mucoviscidose, antibiotiques, nébulisation