

Antibiothérapie

P. Lebecque, D. Baran

- ✓ Il ne fait pas de doute qu'une antibiothérapie fréquente - parfois continue - mais adaptée, réfléchie en fonction de données tout à fait propres à la mucoviscidose, contribue pour beaucoup à l'amélioration actuelle du pronostic de cette affection.
- ✓ Elle a pour objectifs principaux de prévenir la colonisation chronique des poumons par certains germes et en particulier par *Pseudomonas aeruginosa* puis de contenir chez les patients colonisés la quantité de bactéries présentes parce que celle-ci contribue (directement ou indirectement) à la destruction progressive des poumons.
- ✓ Les virus ne sont pas sensibles aux antibiotiques mais ils favorisent ici l'invasion des poumons par les bactéries. C'est dans ce contexte qu'une antibiothérapie protectrice est importante.
- ✓ Une antibiothérapie adéquate suppose absolument des contrôles bactériologiques réguliers, au moins trimestriels, des sécrétions respiratoires.
- ✓ Elle est généralement fort bien tolérée. Les bénéfices recueillis sont sans commune mesure avec les désagréments souvent mineurs qu'elle entraîne parfois.
- ✓ Bien encadrée, l'antibiothérapie intraveineuse à domicile fournit dans certaines circonstances une alternative efficace et plus respectueuse de la qualité de vie à celle proposée en milieu hospitalier.

INFECTION ET PRONOSTIC

Dans la très grande majorité des cas, c'est l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic de la mucoviscidose. Le lien entre le défaut de base (anomalie de la protéine CFTR) et l'envahissement des poumons par des bactéries reste à élucider, comme l'association préférentielle de certains germes à la maladie.

Staphylococcus aureus et *Pseudomonas aeruginosa* sont le plus souvent retrouvés et tendent à s'installer à demeure. La colonisation chronique par ce dernier germe influence défavorablement le pronostic. *Burkholderia cepacia* est plus redouté encore mais rare en Belgique (<3%). Plusieurs autres germes sont régulièrement mis en évidence au niveau des expectorations et notamment *Hemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxydans* ... (cf ch. 27).

L'infection participe à la destruction progressive du

poumon de façon directe (via l'action de substances toxiques produites par les bactéries) et indirecte (via l'effet délétère que peut avoir la réaction inflammatoire de l'organisme vis-à-vis des agresseurs).

PRINCIPES GENERAUX

Le tableau 14.1 résume d'importantes particularités de l'antibiothérapie dans la mucoviscidose.

- Chez un enfant en bonne santé, la grande majorité des infections respiratoires - y compris pulmonaires - ont une étiologie virale. L'évolution est habituellement spontanément favorable. Il n'est pas *a priori* indiqué d'administrer d'antibiotique.

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, la nature et les conséquences de l'infection pulmonaire sont très différentes et l'approche est beaucoup plus interventionniste.

Tableau 14.1

*Antibiothérapie dans la mucoviscidose : spécificités du contexte**Observation de base :**Dans la mucoviscidose, l'infection bactérienne contribue directement et indirectement à la destruction pulmonaire progressive qui conditionne presque toujours le pronostic.*

1. Les infections virales prédisposent aux infections bactériennes
2. En dehors de toute intervention, l'infection pulmonaire bactérienne est précoce
3. L'infection bactérienne est au départ souvent asymptomatique (nécessité de cultures régulières, systématiques)
4. L'antibiothérapie est d'autant plus efficace qu'elle est précoce
5. Cas particulier de *Pseudomonas aeruginosa*
 - le germe pathogène le plus fréquent dans la mucoviscidose
 - habituellement inéradicable après 6 mois de présence continue (colonisation chronique)
 - la colonisation chronique peut pourtant le plus souvent être postposée par une antibiothérapie adaptée, **précoce**.
 - en cas de colonisation chronique, la plupart des antibiotiques efficaces par voie générale doivent être administrés en intraveineux
6. Une pharmacocinétique à part, une posologie souvent élevée, parfois à individualiser (dosages)

Les modalités de l'antibiothérapie peuvent varier d'un centre ou d'un pays à un autre mais elle est à l'évidence un élément essentiel du traitement.

- Dans la mucoviscidose, l'antibiothérapie a pour objectif de prévenir, éradiquer ou limiter toute infection des bronches et des poumons, et en particulier celle par *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*. Cet objectif est crucial parce qu'en l'absence d'antibiothérapie, l'infection par ces germes est précoce et nocive : avec la réaction inflammatoire qu'elle initie (cercle vicieux), cette infection mène à la destruction du tissu pulmonaire.

- Les infections virales entraînent une réaction inflammatoire. Elles font en outre le lit des surinfections bactériennes. Une étude danoise a montré que la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* survient presque deux fois plus souvent à la mauvaise saison, à la faveur des viroses qui y sont plus fréquentes. L'antibiothérapie (inefficace en soi contre les virus) vise ici à limiter le risque de voir les bactéries les plus redoutées s'installer ou proliférer davantage. On comprend aussi l'importance toute particulière des vaccinations disponibles (contre la grippe et la rougeole notamment).

- Une observation établie, essentielle et de nature à infléchir les attitudes est que l'antibiothérapie dans la mucoviscidose est plus efficace lorsqu'elle est

précoce. C'est notamment le cas pour *Pseudomonas aeruginosa*.

Une fois en place, la colonisation chronique par ce germe (souche mucoïde en particulier) apparaît irréversible : il est inéradicable. En revanche, sa détection précoce permet la mise en oeuvre de stratégies de traitement qui aboutiront le plus souvent à éviter ou en tout cas postposer la colonisation chronique (cf infra). Cette détection implique des examens bactériologiques systématiques, pratiqués à intervalles réguliers, rapprochés, au moins trimestriels.

L'enjeu est important : globalement - et même si elle est parfois longtemps bien tolérée - la colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* est associée à un pronostic moins favorable. En 1995, aux Etats-Unis, l'espérance de vie médiane des patients non colonisés par *Pseudomonas aeruginosa* était de près d'un tiers supérieure à celle de ceux colonisés par cette bactérie.

- En l'absence d'infection bactérienne établie, l'antibiothérapie peut être guidée par la connaissance des germes attendus. Mais dans la plupart des cas, elle doit être basée sur le résultat de cultures de sécrétions respiratoires (cf infra).

- Chez le patient atteint de mucoviscidose, la pharmacocinétique de nombreux antibiotiques apparaît modifiée. Une augmentation du volume de distribution a souvent été évoquée mais elle pourrait

être factice et disparaître lorsque ce volume est calculé en fonction de la masse de tissu maigre. Par ailleurs, une élimination accélérée de plusieurs antibiotiques a été rapportée que ce soit par voie rénale (dicloxacilline, ceftazidime, triméthoprim, aminoglycosides : gentamycine, tobramycine, amikacine ...) ou par voie hépatique (ciprofloxacine, sulfaméthoxazole, cloxacilline ...).

Au moins 2 conséquences pratiques sont à retenir :

- les posologies d'antibiotiques utilisées dans la mucoviscidose sont habituellement élevées.
- c'est en particulier vrai pour les aminoglycosides, et ce dans une proportion qui semble grossièrement parallèle à la sévérité de l'atteinte respiratoire. Au souci d'être efficace se combine ici celui d'éviter des doses toxiques. La posologie doit être individualisée : des contrôles des taux sanguins sont nécessaires lorsque ces antibiotiques sont administrés par voie intraveineuse (tableau 14.2).

Il existe des arguments théoriques en faveur d'une administration quotidienne unique de ces antibiotiques. Elle pourrait être à la fois au moins aussi efficace et aussi bien tolérée. Chez le patient atteint de mucoviscidose, les données disponibles sur ce plan concernent surtout l'adulte. Elles présentent un intérêt tout particulier dans le cadre de traitements menés à domicile. Il n'y a pas d'étude publiée sur la tolérance à long terme de cette modalité chez des patients qui en auraient bénéficié à de nombreuses reprises.

Tableau 14.2

Aminoglycosides par voie intraveineuse

	Moment	Taux sérique visé (µg/ml)
<u>Tobramycine</u>	- vallée	2 ou 3 injections/j : <2 1 injection/jour : <1
	- pic	2 ou 3 injections/j : 8-12
<u>Amikacine</u>	- vallée	2 injections/j : <5 1 injection/jour : <2
	- pic	2 injections/j : 25-40

Vallée : juste avant une injection

Pic : 30 minutes après la fin d'une injection en 30'

Prélèvements effectués en périphérie

- L'antibiothérapie est ici répétée en plus d'être souvent prolongée. Elle est parfois continue pendant de longues périodes. Elle est habituellement fort bien tolérée même si chaque antibiotique peut entraîner l'un ou l'autre effet secondaire. Les réactions allergiques à certains dérivés de la pénicilline en particulier ne sont pas rares (pipéracilline surtout).

Au besoin, une désensibilisation peut être envisagée, pour ne pas être contraint de renoncer à un antibiotique particulièrement précieux (ceftazidime notamment).

L'usage répété d'aminoglycosides justifie de principe une surveillance auditive et rénale.

- Le risque de sélection de nouveaux germes ou d'apparition de mutants résistants sous la pression de l'antibiothérapie est à considérer. Il reste heureusement le plus souvent théorique.

Deux implications fréquentes peuvent pourtant être mentionnées :

- l'administration prolongée de la ciprofloxacine est évitée
- par voie intraveineuse, la combinaison de 2 antibiotiques efficaces contre le *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement recommandée.

QUELS PRELEVEMENTS BACTERIOLOGIQUES ?

Chez l'enfant incapable d'expectorer (parce que trop jeune ou trop peu sécrétant), frottis de gorge et sécrétions aspirées dans l'oropharynx à l'issue d'une séance de kinésithérapie sont le plus souvent étudiés. La mucoviscidose est la seule affection pulmonaire où une concordance raisonnable existe entre les germes isolés de cette façon et ceux retrouvés au niveau d'un produit de lavage broncho-alvéolaire. Cette concordance n'est pas parfaite et une approche plus invasive peut parfois devoir être considérée (cf infra). Heureusement, c'est le plus souvent par « excès de positivité » que se distinguent les prélèvements non-invasifs, surtout en ce qui concerne le Staphylocoque doré.

MODALITES

Basée sur une meilleure connaissance de la maladie, l'antibiothérapie actuelle est plus efficace qu'auparavant. Mais certaines de ses modalités restent controversées ou diversement appliquées. Des différences d'attitude considérables ont ainsi été rapportées entre certains centres et entre pays. Elles contribuent sans doute aux différences parfois importantes relevées entre eux, en termes de résultats bactériologiques.

- *Staphylococcus aureus*

Avant l'ère des antibiotiques, ce germe était associé au décès en très bas âge des patients. Il tend à coloniser très tôt le tractus respiratoire. Une

antibiothérapie précoce, par voie orale, permet d'éviter cette colonisation. Elle peut être intermittente ou continue, prophylactique.

Certains préconisent qu'elle soit proposée d'emblée, au moment du diagnostic, au cours des premières années en tout cas. Cette stratégie est probablement efficace. Il est possible qu'isolée elle puisse favoriser une colonisation plus précoce par *Pseudomonas aeruginosa*.

- *Hemophilus influenzae*

Il s'agit d'un pathogène respiratoire bien connu dans d'autres contextes. Sa présence est sans doute sous-estimée dans certains laboratoires, faute de recours à un milieu de culture adéquat. Il est accessible à une antibiothérapie par voie orale, laquelle s'impose lorsque la présence du germe est documentée. Si l'infection est sévère, la voie intraveineuse est à préférer. L' *Hemophilus* est souvent impliqué dans les surinfections bactériennes au décours de viroses. Beaucoup proposent qu'une antibiothérapie efficace vis-à-vis de ce germe soit prescrite lors d' infections apparemment virales des voies respiratoires, chez les patients non-colonisés.

- *Pseudomonas aeruginosa*

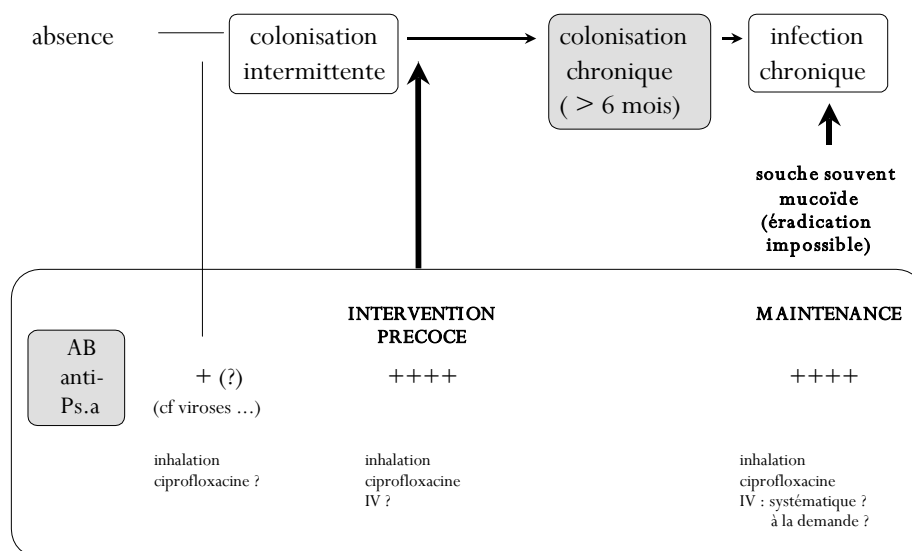
La définition actuelle de la colonisation pulmonaire

chronique par ce germe inclut presque toujours la documentation de sa présence au niveau de l' arbre bronchique par au moins trois cultures consécutives, espacées d'au moins un mois et couvrant une période d'au moins 6 mois. Cette définition est importante parce que cette colonisation chronique est habituellement considérée comme irréversible et tôt ou tard associée à la présence de signes d'infection et à une destruction plus rapide du tissu pulmonaire. Si l'on excepte les quinolones (ciprofloxacine surtout), les antibiotiques par voie orale ont peu de prise sur ce germe.

La figure 14.1 résume les étapes menant à l'infection chronique par cette bactérie et les conditions possibles d'intervention.

□ En cas d'infection chronique, toute exacerbation des symptômes respiratoires justifie une antibiothérapie appropriée. La définition même de ces épisodes d'exacerbation pose problème. En pratique, elle inclut en combinaisons variables plusieurs des éléments suivants : majoration d'une toux devenue plus productive (et parfois en partie nocturne), dyspnée accrue, modifications des expectorations par ailleurs plus abondantes, apparition à l'examen clinique d'anomalies auscultatoires nouvelles, perte de poids, apparition sur le plan radiologique de lésions nouvelles, altération fonctionnelle (baisse d'au moins 10 % de la CVF et/ou du VEMS).

Fig. 14.1 *Infection pulmonaire par Pseudomonas aeruginosa : Etapes et possibilités d'intervention par antibiothérapie (voir texte)*



La voie intraveineuse est le plus souvent utilisée et la préférence donnée si possible à une combinaison de 2 antibiotiques aux mécanismes d'action différents (aminoglycoside et céphalosporine ou dérivé de pénicilline). Ceftazidime et tobramycine constituent une des associations les plus habituelles. Dans les formes les plus légères- au décours de certaines viroses par exemple - la ciprofloxacine par voie orale est également parfois utilisée.

En dehors des exacerbations, une antibiothérapie de maintenance est administrée. Elle vise à réduire, contenir, la charge bactérienne et la réaction inflammatoire qu'elle induit. L'école danoise préconise une antibiothérapie intraveineuse systématique, trimestrielle. Ces cures durent habituellement deux semaines, parfois plus, en fonction de l'évolution subjective et de celle de paramètres fonctionnels, inflammatoires et cliniques (comme le poids). Entre deux cures, des nébulisations biquotidiennes d'aminoglycosides ou de colimycine voire aussi parfois un usage intermittent de ciprofloxacine sont proposés. D'autres réservent l'antibiothérapie intraveineuse au traitement des seules exacerbations.

La première approche est particulièrement astreignante, sauf si les traitements intraveineux peuvent le plus souvent être administrés à domicile dans de bonnes conditions (cf infra). Dans la seule étude qui les a comparées, les deux approches ont fait la preuve d'une efficacité assez comparable. Mais on relève que le nombre de traitements intraveineux annuels par patient diffèrait au bout du compte assez peu, parce que l'atteinte respiratoire de la population étudiée était sévère. Une étude plus large et débutée dès la colonisation chronique serait précieuse.

☐ La prévention de la colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients présentant pour la première fois ce germe au niveau de leurs sécrétions respiratoires est une étape capitale dans la stratégie actuelle. Le recours précoce à des nébulisations de colimycine (ou d'aminoglycoside) et à la ciprofloxacine par voie orale pour une période de 3 semaines à 3 mois se révèle efficace dans près de 80 % des cas. Cette modalité serait plus efficace qu'un traitement intraveineux de 2 semaines. Un tel traitement est quand même à proposer en cas d'échec de la première option. Il s'agirait alors de la seule situation où la poursuite de nébulisations d'antibiotiques pendant un traitement parentéral serait contributive.

☐ Il est un peu surprenant qu'il n'existe à ce jour pas d'étude publiée sur l'intérêt de nébulisations

prophylactiques d'aminoglycosides ou de colimycine - au décours de viroses respiratoires voire de manière plus continue - avant même qu'un *Pseudomonas aeruginosa* ait pu être isolé des sécrétions respiratoires :

- de telles nébulisations ont fait la preuve de leur efficacité dans bien des cas pour prévenir la colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.
- dans ce contexte, leur efficacité est fonction de la précocité de leur utilisation
- le succès des stratégies d'intervention en cas de colonisation intermittente par ce germe reste tributaire de sa détection. L'étude systématique et régulière de prélèvements non-invasifs s'impose (cf supra). Cependant, bien qu'assez rarement, la culture de ces prélèvements peut au départ être prise en défaut. Et les moyens invasifs disponibles posent d'autres problèmes : la répétition à intervalles rapprochés de lavages bronchoalvéolaires apparaît déraisonnable et la place de contrôles itératifs de l'éventuelle présence d'anticorps anti-pseudomonas dans ce contexte ne fait pas l'unanimité.
- cette voie d'administration est particulièrement sécuritaire et est plus efficace lorsque les voies aériennes sont peu encombrées, comme c'est le cas au début de la maladie.
- enfin, on peut relever encore l'activité habituelle des aminoglycosides sur d'autres germes fréquents dans la mucoviscidose, comme *Staphylococcus aureus* et *Hemophilus Influenzae*.

Divers

- La signification de plusieurs autres germes susceptibles de coloniser le tractus respiratoire n'est pas tout à fait établie. C'est le cas par exemple de *Stenotrophomonas maltophilia*. En cas de dégradation clinique en tout cas, une antibiothérapie adaptée (à base en l'occurrence souvent de cotrimoxazole) est proposée.
- *Burkholderia cepacia* résiste habituellement à de nombreux antibiotiques (aminoglycosides, colimycine ...).
- Les macrolides et notamment l'azythromycine suscitent un intérêt particulier dans la mucoviscidose, en cas de colonisation par le *Pseudomonas aeruginosa*. Cet intérêt découle d'observations faites au Japon chez des patients atteints de panbronchiolite diffuse. Le pronostic de cette affection, distincte de la mucoviscidose, est mauvais dès lors que les poumons apparaissent colonisés par ce germe. L'administration prolongée

de petites doses de (néo)macrolides a spectaculairement amélioré le pronostic des patients colonisés. Ces médications sont bien tolérées. On ne dispose pas aujourd'hui d'étude contrôlée en double aveugle prouvant leur efficacité dans la mucoviscidose. Les mécanismes responsables d'un effet favorable - s'il se confirme - restent assez spéculatifs.

- Contre-indiquées chez le jeune enfant, les tétracyclines sont efficaces vis-à-vis de plusieurs germes régulièrement observés dans la mucoviscidose. Cette classe d'antibiotiques disposerait par ailleurs également de certaines propriétés anti-inflammatoires.

Le tableau 14.3 rassemble les posologies usuelles d'antibiotiques souvent utilisés dans la mucoviscidose.

ANTIBIOTIQUES INHALES

La mucoviscidose est la seule affection où est démontré l'intérêt d'une antibiothérapie par voie de nébulisation. A ce jour, cet intérêt a été documenté dans 2 types de circonstances :

- colonisation débutante par *Pseudomonas aeruginosa* : une administration précoce de colimycine (\pm ciprofloxacine par voie orale) ou de tobramycine permet le plus souvent de postposer une colonisation chronique.
- colonisation chronique par *Pseudomonas aeruginosa* : une antibiothérapie inhalée prolongée diminue la fréquence des exacerbations.

Tableau 14.3 Principaux antibiotiques utilisés dans la mucoviscidose

	<i>Médication</i>	<i>posologie (mg/kg/24h)</i>	<i>nombre de prises/24h</i>	<i>Dose maximale /24H</i>
<u>• Par voie orale</u>	amoxicilline	50-100	3	
	amoxicilline - clavulanate	30-50	3	
	ciprofloxacine	40	2	1.5 - 2.25
	flucloxacilline	50-100	3	
	acide fucidique	50	3	
	rifampicine	15	2	
<u>• Par voie intraveineuse</u>	amikacine	\pm 30	1-3	
	aztreonam	150-250	3-4	8 g
	cefepime	100-150	2-3	6 g
	ceftazidime	150-250	3	12 g
	ciprofloxacine	20-40	2	
	imipenem	90	4	6 g
	meropenem	120	3	
	oxacilline	100 (150-200)	4	
	teicoplanine	10	1	
	tobramycine	\pm 10	1-3	
	vancomycine	60	2-4	2g
<u>• Par voie d'inhalation</u>	<i>Médication</i>	<i>posologie /24h</i>		
	amikacine	adulte : 1000 mg, en 2 prises		
	colistine	<1 an : 1.000.000 U, en 2 prises 1-10 ans : 2.000.000 U, en 2 prises >10 ans : 4.000.000 U, en 2 prises		
	tobramycine	<5 ans : 80 mg, en 2 prises 5-10 ans : 160 mg, en 2 prises >10 ans : 320 mg, en 2 prises		
	ceftazidime	2 (6) g, en 2 prises		

Toute médication administrée par voie d'inhalation pénètre en principe mieux un poumon plus sain. Cette pénétration est par ailleurs dépendante de caractéristiques de l'appareil utilisé. Il en va de même de la rapidité des nébulisations. Pour n'être pas dissuasif, le temps d'inhalation ne devrait pas excéder une dizaine de minutes. L'utilisation d'un embout buccal et les systèmes limitant la nébulisation à l'inspiration réduisent le gaspillage.

La voie d'inhalation est fort bien tolérée sur le plan systémique. En revanche, elle a le potentiel d'induire une bronchoconstriction. S'agissant des antibiotiques et en particulier de la colistine, ce risque n'est pas théorique. Il peut être prévenu en veillant à l'isotonicité de la solution et en administrant un bronchodilatateur au préalable (voire simultanément, ce qui est acceptable et constitue un gain de temps).

La colistine présente a priori plusieurs avantages : elle est peu coûteuse, ne s'utilise guère par voie intraveineuse dans notre pays, est virtuellement toujours efficace vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*. Elle n'est pas active contre *Burkholderia cepacia*. En Amérique du Nord et dans plusieurs pays d'Europe, un conditionnement particulier de tobramycine est disponible, plus concentré et dépourvu d'agent conservateur (potentiellement irritant) (TOBI®).

ANTIBIOTHERAPIE A DOMICILE

Globalement, la nécessité d'administrer des antibiotiques par voie intraveineuse se fait plus pressante avec le temps : la fréquence des exacerbations pulmonaires croît et il est utile de limiter la charge bactérienne chez les patients colonisés chroniquement par *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans certaines circonstances, l'antibiothérapie intraveineuse à domicile fournit une alternative efficace et plus respectueuse de la qualité de vie à celle proposée en milieu hospitalier.

Le tableau 14.4 résume ses avantages potentiels.

Elle a par ailleurs des contre-indications et ne constitue pas une panacée (tableau 14.5).

Ainsi certains patients considèrent-ils leurs hospitalisations programmées comme un précieux répit pour leur entourage et une occasion privilégiée pour eux-mêmes de se reposer vraiment et d'optimiser leur alimentation et la kinésithérapie.

Faible mais réel, le risque de réaction allergique aux antibiotiques doit être anticipé (connaissance du dossier, information orale et écrite avec mise à la

disposition d'une trousse d'urgence, coordonnées précises des intervenants joignables sans délai).

Tableau 14.4 *Avantages potentiels de l'antibiothérapie intraveineuse à domicile*

1. Compatibilité avec la poursuite de la scolarité ou de l'activité professionnelle
2. Moins de risque d'infection croisée
3. Moins de rupture émotionnelle (famille, entourage)
4. Moins de stress lié au changement d'environnement (cf ea sommeil)
5. Alimentation « maison »
6. Moindre coût pour la société : $\pm 50\%$

L'approche des soins à domicile doit pouvoir être proposée. Elle ne doit pas être imposée.

Tableau 14.5 *Limitations et risques de l'antibiothérapie intraveineuse à domicile*

1. Contre-indication dans un contexte aigu
2. Nécessité d'un apprentissage
3. Nécessité d'un environnement favorable
4. Responsabilité accrue du patient et/ou de son entourage
5. Moins de repos
6. Moins de kinésithérapie
7. Moins de contact avec médecin(s) et intervenants paramédicaux (diététicienne ...)

Les modalités d'administration des antibiotiques peuvent différer en ce qui concerne la voie d'accès (périphérique, sous-clavière, centrale à demeure : pass-port, port-a-cath ...) et le matériel de perfusion (pompes élastomériques, pompe électronique ...). La stabilité à température ambiante limite l'utilisation de certains antibiotiques sauf si la préparation peut en être assumée par le patient ou son entourage. De même, la concentration maximale acceptable en solution peut se révéler incompatible avec l'usage de certaines pompes élastomériques.

La surveillance des traitements peut faire intervenir en combinaisons variables infirmières et médecins de proximité et du centre de référence. En Belgique, ces traitements se font en concertation avec un médecin de proximité mais sous la responsabilité d'un centre de référence qui assume le choix des modalités pratiques. Des intervenants

infirmiers et médicaux doivent être joignables sans délai, 24H/24. Le résultat de ces traitements à domicile doit être documenté. Il a été montré qu'il

n'était comparable à celui d'une hospitalisation classique qu'au prix d'un encadrement de qualité.

REFERENCES

- Bosworth DG, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the routine treatment of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24 : 42-7.
- Campbell PW, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 775-88.
- *** CF Trust - Antibiotic treatment for cystic fibrosis - Report of the UK Cystic Fibrosis Trust's Antibiotic Group (64 pages). 2000, London.
- * Döring C, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis : a European consensus. *Eur Respir J.* 2000; 16: 749-767.
- Elborn JS, Prescott RJ, Stack BHR et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. *Thorax* 2000; 55:355-8.
- ** Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1997; 23: 330-5.
- Mc Caffery K, Olver RE, Franklin M, Mukhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54:380-3.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 23-30.
- Ratjen F, Comes G, Paul K et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. Aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 31:13-16.
- Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001 ; 358 : 983-4.
- Rey M, Tréluyer JM, Pons G. Les modifications pharmacocinétiques au cours de la mucoviscidose. In *Les Médicaments de la mucoviscidose chez l'enfant*. Pons G, Lenoir G, Navarro J. Eds 1997, Spinger-Verlag France, Paris, 119-142.
- ** Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338: 725-6.