

Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose

Lundi 18 et mardi 19 novembre 2002, Palais du Luxembourg, Paris



Ce texte est actuellement sous presse ; il paraîtra dans la *Revue des Maladies Respiratoires* sous la référence *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 149-57.

Promoteur

Société Française de Pédiatrie

Copromoteurs

Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

Association Muco-Kiné

Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique

Club Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie

Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie

Groupe Francophone d'Hépatogastro-Entérologie et Nutrition Pédiatriques

Société de Kinésithérapie de Réanimation

Société de Pneumologie de Langue Française

Société Française de Microbiologie

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

Société Nationale Française de Médecine Interne

Avec le soutien de

Vaincre la Mucoviscidose

SOS Mucoviscidose

Comité d'organisation

C. MARGUET, président : pédiatre, Rouen

G. BELLON : pédiatre, Lyon

J. DE BLIC : pédiatre, Paris

É. BINGEN : microbiologiste, Paris

L. DAVID : pédiatre, Lyon

P. DOSQUET : méthodologie ANAES, Paris

I. DURIEU : interniste, Lyon

B. HOUSSET : pneumologue, Créteil

R. KLINK : pédiatre, Laon

A. MUNCK : pédiatre, Paris

C. PAINDAVOINE : méthodologie ANAES, Paris

C. PERROT-MINNOT : kinésithérapeute, Reims

G. REYCHLER : kinésithérapeute, Woluwe

MD. TOUZÉ : méthodologie ANAES, Paris

D. TURCK : pédiatre, Lille

D. VITAL-DURAND : interniste, Lyon

B. WALLAERT : pneumologue, Lille

« **Thème 1 : pneumologie et infectiologie (18 novembre 2002)** »

Jury 1

B. HOUSSET, président : pneumologue, Créteil
F. CAMBIER : pédiatre, Amiens
P. FAINCILBER : généraliste, Gaillon
C. KARILA : pédiatre, Massy
M. JORAS : journaliste, Paris
JF. LEMELAND : microbiologiste, Rouen
H. LANIER : association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
B. QUINET : pédiatre, Paris
I. TILLIE-LEBLOND : pneumologue, Lille
V. TOUZOT-DUBRULLE : kinésithérapeute, Lille

Experts 1

P. ALTHAUS : kinésithérapeute, Bottens
G. BELLON : pédiatre, Lyon
F. BREMONT : pédiatre, Toulouse
G. CHABANON : microbiologiste, Toulouse
A. CLÉMENT : pédiatre, Paris
V. DAVID : pédiatre, Nantes
P. DIOT : pneumologue, Tours
S. DOMINIQUE : pneumologue, Rouen
D. HUBERT : pneumologue, Paris
T. MOREAU : statisticien, Villejuif
I. PIN : pédiatre, Grenoble
P. PLESIAI : microbiologiste, Besançon
A. SARDET : pédiatre, Lens
V. STORNI : pédiatre, Roscoff

Groupe bibliographique 1

L. BASSINET : pneumologue, Créteil
P. CHATAIN-DESMARQUETS : pédiatre, Lyon
M. LE BOURGEOIS : pédiatre, Paris
L. LEMÉ : bactériologiste, Rouen
C. OPDEKAMP : kinésithérapeute, Bruxelles
I. SERMET-GAUDELUS : pédiatre, Paris
C. THUMERELLE : pédiatre, Lille

« **Thème 2 : observance – nutrition – gastro-entérologie – métabolisme (19 novembre 2002)** »

Jury 2

L. DAVID, président : pédiatre, Lyon
PY. BENHAMOU : endocrinologue, Grenoble
L. BONNET : diététicienne, Lyon
A. FERRAND : sociologue, Lille
X. FRANCISCO : généraliste, Nivolas-Vermelle
P. MEUNIER : pharmacien, Tours
J. MOREAU : gastro-entérologue, Toulouse
A. NOIRET : pédiatre, Lyon
C. GRISON : SOS Mucoviscidose, Paris
D. RIGAUD : nutritionniste, Dijon
C. LE GALL : pédiatre, Lyon

Experts 2

D. BELLI : gastro-entérologue, Genève
D. DEBRAY : pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre
AG. LOGEAI : association Vaincre la Mucoviscidose, Paris
C. MARTIN : endocrinologue diabétologue, Pierre-Bénite
H. MOSNIER-PUDART : endocrinologue diabétologue, Paris
O. MOUTERDE : pédiatre, Fleurimont
A. MUNCK : pédiatre, Paris
M. ROUSSEY : pédiatre, Rennes
J. SARLES : pédiatre, Marseille
P. TOUNIAN : pédiatre, Paris
D. TURCK : pédiatre, Lille
Groupe bibliographique 2
F. BADET : interniste, Lyon
P. BRETONES : endocrinologue pédiatre, Lyon
E. DUVEAU : pédiatre, Angers
M. LAURENS : pédiatre, Caen
N. ROULLET : pédiatre, Tours
L. WEISS : pédiatre, Strasbourg

Avant-propos

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

L'organisation de cette conférence a été rendue possible grâce à l'aide apportée par :
Chiron, GSK, Roche, Solvay Pharma, AstraZeneca, Whyett-Lederle, Braun Médical Division OPM,
MSD Chibret Shering Plough, Aventis Pharma, Orpham, Nestlé, Vitalaire, Abbott, Baxter, Pari, Bastide Médical

et par :
Vaincre la Mucoviscidose, SOS Mucoviscidose

Texte des recommandations (version courte) du thème 1 « Pneumologie et infectiologie »

Introduction

Au cours de la mucoviscidose les mutations de la protéine CFTR sont responsables de l'augmentation de la viscosité du mucus qui favorise l'accumulation et la fixation des bactéries aux mucines. Inflammation et infection entretiennent un cercle vicieux et sont responsables de la dégradation pulmonaire.

La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* (HI) et *Staphylococcus aureus* (SA). Ils précèdent, de quelques mois à plusieurs années, la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

Ces éléments justifient l'élaboration de recommandations centrées sur les stratégies thérapeutiques à visée respiratoire s'intégrant dans une prise en charge globale de la maladie.

Définitions

Le jury a repris quelques définitions du consensus européen⁽¹⁾ sur le traitement du PA (encadré 1).

ENCADRÉ 1. DÉFINITIONS DU CONSENSUS EUROPÉEN SUR LE TRAITEMENT DU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PA)

La primocolonisation : présence de PA dans l'arbre bronchique, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps spécifiques - AC) d'infection.

La colonisation chronique : présence de PA dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois attestée par au moins 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (AC) d'infection.

L'infection broncho-pulmonaire : primocolonisation associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour PA, l'infection peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'AC sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives.

L'infection broncho-pulmonaire chronique : colonisation chronique associée à des signes directs ou indirects d'infection. Pour PA, l'infection chronique peut être aussi diagnostiquée sur la détection d'AC sur au moins 2 examens chez des patients qui n'expectorent pas et qui ont des cultures bactériologiques négatives.

La définition retenue par le jury pour l'exacerbation est la survenue d'un épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable :

- modification de la toux ;
- augmentation de l'expectoration (volume et purulence) ;
- diminution de la tolérance à l'effort ou du niveau d'activité physique ;
- perte de poids ou diminution de l'appétit ;
- altération de la fonction respiratoire (VEMS, CVF) ;
- augmentation franche (en UFC/ml) de la charge bactérienne d'un prélèvement à l'autre dans le cadre du suivi systématique.

L'éradication d'un germe est la disparition, après traitement, d'un germe précédemment retrouvé sur un prélèvement bronchique de bonne qualité.

Modalités des prélèvements

Le jury recommande une surveillance bactériologique régulière et adaptée dès le diagnostic de mucoviscidose, à chaque consultation (entre 1 et 3 mois), selon l'âge et la gravité de l'atteinte respiratoire.

Différents prélèvements bactériologiques sont disponibles :

- le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est le prélèvement bactériologique de référence, mais est un examen invasif ;
- l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) chez les patients présentant une expectoration spontanée est recommandé. L'obtention de ce prélèvement est optimisée par une séance de kinésithérapie respiratoire, voire par la prise de bronchodilatateurs et/ou un aérosol de rhDNase (grade B*) ;
- en l'absence d'expectoration spontanée peuvent être proposés :

- un écouvillonnage pharyngé, au décours ou non d'un effort de toux. C'est le seul examen validé par comparaison au LBA (grade B),

- l'aspiration naso-pharyngée est fréquemment utilisée et bien tolérée chez le nourrisson. Elle n'a cependant pas été évaluée,

- l'expectoration induite par nébulisation de sérum salé hypertonique est réalisée après inhalation de bêta-2-mimétiques et sous surveillance de la fonction respiratoire. Sa place est encore à préciser.

* Une recommandation de *grade A* est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve. Une recommandation de *grade B* est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire. Une recommandation de *grade C* est fondée sur des études de faible niveau de preuve. En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un *accord professionnel* exprimé par le jury. Voir : ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Janvier 2000.

⁽¹⁾ Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus: *Eur Respir J* 2000;16:749-67.

Le jury souhaite que, quelles que soient les modalités de prélèvement, les techniques d'isolement et d'enrichissement soient les plus homogènes possible entre les laboratoires et fassent donc l'objet de procédures écrites et standardisées, diffusées à tous les laboratoires de bactériologie rattachés aux Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), notamment pour l'identification des variants à petites colonies de SA et des PA mucoïdes.

Principes généraux de l'antibiothérapie

La posologie des antibiotiques et la durée du traitement doivent être adaptées à la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints de mucoviscidose. Ainsi, dans cette affection, le volume de distribution par kilogramme de poids corporel est augmenté, tandis que la demi-vie d'élimination est raccourcie ; l'augmentation de l'élimination rénale et non rénale nécessite des doses élevées d'antibiotiques (grade A). Ces caractéristiques sont encore modifiées par l'état de nutrition du patient et par la gravité de la maladie.

Aussi les posologies préconisées par les plupart des équipes spécialisées restent encore mal définies, et correspondent rarement à l'AMM des produits. Le jury a réalisé un travail de synthèse sur des pratiques thérapeutiques publiées ou discutées lors de la conférence, mentionnant autant qu'il est possible la conformité avec l'AMM. La responsabilité du prescripteur reste donc entière. Les posologies et durées proposées concernent des sujets à la fonction rénale et hépatique normale, adultes et enfants ; elles ne concernent pas la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson.

L'adaptation des doses et les modalités de surveillance de la toxicité éventuelle des traitements ne sont pas discutées dans ce texte, mais doivent être connues du prescripteur. Au cours de la mucoviscidose la répétition des cures d'antibiotiques pendant des années nécessite une surveillance des toxicités hépatique, rénale et auditive. Une évaluation régulière de la bonne pratique des aérosols est nécessaire. Pour plus de détails, il est proposé au lecteur de se reporter aux ouvrages spécialisés traitant des modalités de l'antibiothérapie.

Question 1 : quels sont les critères diagnostiques de l'infection broncho-pulmonaire à *Staphylococcus aureus* ?

SA est une bactérie commensale du naso-pharynx, retrouvée chez 66 % des patients atteints de mucoviscidose.

Différents types de SA sont distingués :

– les SA sensibles à la méticilline (SASM) et les SA résistants à la méticilline (SARM). En France 9,2 % des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs de SARM ;

– les SA « variants à petites colonies » sont à localisation intracellulaire et responsables en partie du caractère pérenne de SA au sein des voies aériennes bronchiques.

C'est la coexistence d'une exacerbation et de la présence de SA sur un prélèvement bactériologique qui signe l'infection à SA.

Critères cliniques

Les critères cliniques sont ceux d'une exacerbation. Ils sont indispensables au diagnostic d'infection à SA et à la décision thérapeutique.

Critères microbiologiques

L'analyse bactériologique est réalisée sur le recueil des sécrétions bronchiques prélevées de façon non invasive.

Le caractère commensal de la bactérie rend difficile le diagnostic d'une primocolonisation à SA. Retenir un seuil de 10^2 UFC/ml de prélèvement et employer systématiquement des milieux de culture sélectifs vis-à-vis de SA et des variants à petites colonies est recommandé par le jury.

L'infection à SA associe critères cliniques et mise en évidence de SA sur des prélèvements successifs. Aucun seuil quantitatif de dénombrement de SA ne peut être recommandé, mais un seuil supérieur à 10^5 UFC/ml incite à rechercher des signes d'exacerbation.

La PCR et le dosage sérique des AC anti-SA ne sont pas recommandés.

Question 2 : quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* ?

Compte tenu des risques liés à la prévalence croissante des SARM, la mise en œuvre de mesures d'hygiène strictes est indispensable.

Les données de la littérature concernant le traitement des exacerbations comme celui de la prophylaxie secondaire sont rares et ne permettent pas de recommander de protocoles précis.

Les principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés dans la mucoviscidose sont présentés dans les *tableaux I et II*.

Stratégies de l'antibiothérapie antistaphylococcique dans la mucoviscidose

I. L'antibiothérapie primaire

Le problème de la prophylaxie primaire se pose avec acuité à l'heure de la généralisation du dépistage néonatal.

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée (grade A) chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose,

Tableau I.

Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose.

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM*
Acide fusidique en association (cf. texte)	30 à 60 (E)** Maxi 1 500 mg/j 1 000 à 1 500 mg/j (A)	2 à 3	=
Amoxicilline + acide clavulanique	80 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Céfalexine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Érythromycine	50 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Oxacilline, cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristinamycine	50 (E) (A) Maxi 4 000 mg/j	2	=
Rifampicine en association (cf. texte)	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=

* AMM : autorisation de mise sur le marché ; = : posologie conforme à celle de l'AMM ; > : posologie supérieure à celle de l'AMM.**(A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant.

Tableau II.

Principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose.

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale cumulée < 15 g	1 à 3	>
Amoxicilline + acide clavulanique	200 (E) 2 à 12 g/j (A) Maxi 1 200 mg acide clav/j et 200 mg/injection (A)	3 à 4	=
Ciprofloxacine	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j (> 18 ans)	2	=
Oxacilline	300	3 à 4	>
Rifampicine	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=
Teicoplanine	20	1 à 2	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Vancomycine	40 (E) 2 000 mg/j (A)	4	=

car elle expose le patient à une colonisation par PA plus fréquente et plus précoce.

II. Le traitement des exacerbations

Au cours des exacerbations l'antibiothérapie est recommandée (grade A), mais aucune étude ne permet de recommander un protocole thérapeutique précis.

1. Infections à SASM

SASM est sensible à de nombreux antibiotiques (voir *tableau I*).

Le traitement de première intention repose sur une bêta-lactamine *per os*, associée ou non à l'acide fusidique, pendant une durée d'au moins 14 jours.

Les patients allergiques à la pénicilline peuvent bénéficier de l'association acide fusidique-rifampicine. Ces deux antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie (grade A).

En cas d'infection concomitante à SA et à HI, l'association amoxicilline-acide clavulanique est proposée.

La persistance de SASM au-delà de 14 jours de traitement fait discuter selon l'état clinique un traitement prolongé de 1 à 3 mois par une bêta-lactamine (voir *tableau I*) sans qu'il soit possible d'établir une règle.

2. Infections à SARM

Les antibiotiques les plus régulièrement actifs sont la pristinamycine et la rifampicine.

La bithérapie pristinamycine-rifampicine est recommandée en première intention.

Les alternatives comprennent les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et plus récemment le linézolide (AMM si âge > 18 ans).

Dans les formes graves, une bithérapie par voie intraveineuse (IV) peut être préférée.

3. Infections avec présence de variants à petites colonies

Le traitement de variants à petites colonies est indiqué en cas de signes cliniques.

En l'absence de données validées, le jury propose l'utilisation de rifampicine, dont la pénétration cellulaire est meilleure, en association à l'acide fusidique.

4. Infections mixtes à SA + PA

L'antibiothérapie doit être dirigée contre les deux germes.

III. L'antibioprophylaxie secondaire

Un traitement d'entretien ou prophylaxie secondaire se discute afin d'éviter la réapparition rapide de la symptomatologie respiratoire. La littérature ne permet pas de définir le meilleur traitement prophylactique.

1. Infections à SASM

Une monothérapie continue (oxacilline, cloxacilline ou minocycline chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans) pendant 1 à 3 mois est conseillée. Le linézolide peut également trouver sa place (AMM si âge > 18 ans).

2. Infections à SARM

Les nébulisations de vancomycine (hors AMM) ne sont pas recommandées.

L'antibiothérapie alternée séquentielle n'est pas validée.

L'association pendant 6 mois de rifampicine et d'acide fusidique semble intéressante, mais demande confirmation. Le linézolide fait l'objet d'essais thérapeutiques dans cette situation.

Question 3 : quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* ?

La fréquence et la gravité de l'infection à PA caractérisent la mucoviscidose.

Critères cliniques

Les critères cliniques d'exacerbation sont indispensables au diagnostic d'infection à PA. Des signes cliniques minimes peuvent faire discuter une exacerbation. Ces critères cliniques ne sont pas spécifiques de PA.

Critères bactériologiques

La colonisation par PA peut débuter très tôt dans l'enfance. La première identification dans un prélèvement bactériologique quel qu'il soit définit la primocolonisation. Cela justifie la recommandation de prélèvements bactériologiques systématiques tous les 1 à 3 mois.

Après une colonisation intermittente où sont identifiées des souches différentes, la colonisation chronique par une souche non mucoïde est la règle. L'isolement d'un phénotype mucoïde signe l'impossibilité, avec les moyens thérapeutiques actuels, d'éradiquer la bactérie et s'associe à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

Dans le LBA, le seuil de 10^5 UFC/ml pourrait différencier colonisation chronique et infection. Cet examen ne peut être recommandé en routine en raison de son caractère invasif. Il doit être réservé essentiellement à 2 situations : discordance entre les signes cliniques et les résultats bactériologiques, ou absence d'amélioration clinique sous traitement.

Détection d'anticorps spécifiques

La distinction entre colonisation chronique et infection chronique peut être aidée par la présence de plus de 2 arcs de précipitation en immuno-électrophorèse. Cela conduit à proposer une surveillance sérologique tous les 3 à 4 mois.

Le jury recommande une coordination nationale avec, si possible, la mise en place de centres de référence assurant l'homogénéité et le contrôle de qualité de ce type d'examen.

Question 4 : quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* ?

L'objectif est de retarder le plus possible la primocolonisation. La prophylaxie primaire repose donc avant tout sur des mesures d'hygiène.

I. Antibiotiques utilisés

Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale (*tableau III*) IV (*tableau IV*) ou inhalée (*tableau V*) selon le stade et la gravité de l'infection, à des doses élevées éventuellement hors AMM.

Tableau III.

Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA.

Nom	Posologie proposée	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg/kg/j (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2	=
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1	> (voir texte)

Tableau IV.

Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA.

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) Maxi 20/kg/j acide clav (E) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A)	3 à 4	= (A) > (E)
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge > 12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4	=
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)	>
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3	>
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3	>
Meropenem (indication hors AMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5 g	1 à 3	>
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3	>

II. Stratégie antibiotique

1. Primocolonisation

La nécessité du traitement n'est pas discutée mais aucun consensus international n'a validé le meilleur protocole.

- Le jury recommande le protocole utilisé par la plupart des équipes françaises : association de 2 antibiotiques bactéricides par voie IV pendant 14 à 21 jours (bêta-lactamine + aminoside), suivis ou non d'aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois. Parmi les bêta-lactamines, le choix de la ceftazidime en perfusion continue se justifie par ses résultats cliniques satisfaisants et sa bonne tolérance veineuse. L'aminoside le plus utilisé est la tobramycine en dose unique journalière (grade B).

Tableau V.

Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA.

Nom	Posologie	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Tobramycine (si âge > 6 ans)	600 mg/j	2	=
Colistine	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3	Hors AMM Voir texte

Ce premier traitement IV est réalisé à l'hôpital principalement chez les enfants de moins de 5-6 ans. L'efficacité est contrôlée de façon rapprochée, si possible mensuellement, par un ECBC. Une nouvelle cure IV est indiquée en cas de cultures positives.

- Le **protocole danois** en 3 étapes n'est pas validé, mais les résultats publiés, malgré les biais méthodologiques, permettent de le proposer comme alternative :

- **étape 1** : association pendant 21 jours de ciprofloxacine *per os* (30 mg/kg par jour en 2 prises) et d'aérosols de colistine (1 million d'unités 2 fois par jour) ;

- **étape 2** : si PA isolé plus d'une fois en 6 mois : association pendant 21 jours de ciprofloxacine *per os* à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour) ;

- **étape 3** : si PA isolé pour la 3^e fois dans les 6 mois : association pendant 3 mois de ciprofloxacine *per os* à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour).

2. Infection chronique

Le traitement a pour but de diminuer l'*inoculum* bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.

- Traitement des exacerbations

Il est recommandé de traiter les exacerbations (grade A), de préférence par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. La chronologie d'utilisation des différentes bêta-lactamines par ordre d'activité croissante est logique mais non validée, de même que l'alternance des molécules. Une bithérapie par bêta-lactamine et tobramycine est recommandée, pendant au moins 14 jours (durée non validée). La ciprofloxacine *per os* n'est pas recommandée en raison d'une moindre efficacité bactériologique (grade B).

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie, non validée, est proposée en ajoutant la ciprofloxacine *per os* à la bithérapie. La colistine par voie IV reste un choix possible.

Il n'est pas justifié de poursuivre l'aérosolthérapie d'antibiotiques pendant cette cure.

- Traitement systématique programmé de l'infection chronique

Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative aux cures d'antibiotiques systématiques par voie IV tous les 3 mois. Il est validé pour la tobramycine, par cure de 28 jours avec un nébuliseur approprié, suivie de 28 jours sans traitement (une étude de niveau de preuve 1). Ce

schéma est possible à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg 2 fois par jour, la durée de traitement validée par l'AMM étant de 96 semaines. Des signes minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées, sans qu'une règle soit établie.

Le recours à la ciprofloxacine *per os* en intercure peut être envisagé lorsque les cures IV se rapprochent. L'association de cotrimoxazole à la ciprofloxacine n'est pas justifiée.

Les macrolides, dont l'azithromycine, auraient une place dans le traitement de l'infection chronique (indication hors AMM – une étude de niveau 1). La poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois.

Il faut favoriser, si possible, les traitements à domicile. La mise à disposition de diffuseurs portables et de « sets » de perfusion prêts à l'emploi facilite la pratique ambulatoire.

Question 5 : quelle est la place des autres thérapeutiques à visée respiratoire dans le traitement de la mucoviscidose ?

Corticothérapie par voie orale

La corticothérapie *per os* a 2 indications reconnues :

- l'aspergillose bronchopulmonaire allergique ;
- la non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation (avis d'experts). Il est utile de contrôler la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

On ne retient pas d'indication pour une corticothérapie *per os* au long cours.

Corticothérapie inhalée

Les résultats actuels ne permettent pas de recommander la prescription systématique de corticoïdes inhalés.

La présence d'un asthme associé est une indication à l'usage des corticoïdes inhalés.

Bronchodilatateurs

Les preuves scientifiques de l'intérêt des bronchodilatateurs dans la mucoviscidose sont peu nombreuses et ne permettent pas de préconiser leur prescription systématique.

Les anticholinergiques ne sont pas recommandés (grade B).

Trois situations peuvent justifier l'utilisation des bêta-2-mimétiques :

- les périodes d'exacerbations ;
- les bêta-2-mimétiques au long cours en période stable ; l'indication est clinique. On prescrira des bêta-2-mimétiques de courte et/ou de longue durée d'action (grade C) ;
- avant le début de la séance de kinésithérapie.

rhDNase

La rhDNase diminue la viscosité du mucus et facilite la clairance liée à la toux.

Il n'existe pas de facteurs prédictifs d'une réponse au traitement. L'évaluation de l'efficacité à long terme se fait sur l'amélioration du VEMS à 3 mois.

La rhDNase est recommandée chez les patients de plus de 5 ans ayant une CVF supérieure ou égale à 40 %, à raison de 1 à 2 nébulisations quotidiennes. Il n'y a pas de différence entre les divers nébuliseurs compatibles (AMM).

Il est recommandé de précéder l'aérosol de rhDNase d'un drainage bronchique proximal. La nébulisation de rhDNase doit être suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire 30 minutes après.

Place de la kinésithérapie chez le nourrisson dépisté

La kinésithérapie respiratoire a pour but de mobiliser puis d'éliminer les sécrétions bronchiques. On peut distinguer les techniques de kinésithérapie respiratoire conventionnelle et les techniques récentes basées sur le contrôle du flux expiratoire, l'utilisation de la toux contrôlée et l'aide instrumentale.

Chez le nourrisson dépisté asymptomatique, une kinésithérapie mensuelle permet d'optimiser les résultats des prélèvements bactériologiques et l'éducation précoce des familles.

Aucune étude à ce jour ne démontre l'efficacité préventive de la kinésithérapie respiratoire chez le nourrisson dépisté.

Le jury recommande que la kinésithérapie respiratoire quotidienne chez le nourrisson dépisté soit débutée dès l'apparition d'un symptôme respiratoire.

Lorsque le nourrisson est symptomatique, il est recommandé 1 séance quotidienne en état stable, et 2 séances quotidiennes en période d'exacerbation.

Le jury insiste sur l'importance du respect des règles d'hygiène.

Place de l'aide instrumentale dans le traitement de la mucoviscidose

Le recours à une aide instrumentale se justifie dès lors qu'il apporte au patient une stimulation ou une facilitation des manœuvres respiratoires nécessaires au désencombrement. Le jury s'est inspiré des recommandations des Journées internationales de kinésithérapie respiratoire instrumentale⁽²⁾. Les méthodes utilisées sont :

- l'aérosolthérapie médicamenteuse et l'humidification isotonique ;
- la spirométrie incitative, validée dans le drainage bronchique ;
- l'aspiration des fosses nasales ;
- les PEP systèmes ;
- les vibrations mécaniques externes, qui augmentent le volume de l'expectoration, et endobronchiques.

Au total, l'aide instrumentale pourrait améliorer la mécanique respiratoire, optimiser la ventilation périphérique et faciliter l'expectoration. Elle doit être adaptée à chaque patient, et associer simplicité d'action et d'utilisation avec un faible niveau de contrainte. Elle reste enfin à valider par des études cliniques multicentriques qui permettraient de mieux définir les indications respectives de chaque technique.

⁽²⁾ <http://www.multimania.com/jikri>

Le texte intégral est disponible sur demande écrite auprès de :
 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
 Service communication 159, rue Nationale – 75640 PARIS Cedex 13
 ou consultable sur le site de l'ANAES : www.anaes.fr - rubrique « Publications »