

Avec la participation de



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté



Conférence de consensus

Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose

Lundi 18 et mardi 19 novembre 2002

Palais du Luxembourg - Paris

Pneumologie et infectiologie
Texte des recommandations (version longue)

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

THEME 1 : PNEUMOLOGIE ET INFECTIOLOGIE
(LUNDI 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. PLESIAT : 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

**THEME 2 : OBSERVANCE – NUTRITION –
GASTRO-ENTEROLOGIE - METABOLISME
(MARDI 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 : association 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. LOGEAIS : 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

L'ORGANISATION DE CETTE CONFERENCE A ETE RENDUE POSSIBLE GRACE A L'AIDE APPORTEE
PAR :

Chiron, GSK, Roche, Solvay Pharma, AstraZeneca, Whyett-Lederle, Braun Médical Division OPM, MSD Chibret
Shering Plough, Aventis Pharma, Orphan, Nestlé, Vitalaire, Abbott, Baxter, Pari, Bastide Médical

et par :

Vaincre la Mucoviscidose, SOS Mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique multiviscérale comportant une intrication étroite entre ses différentes composantes organiques. De ce fait, elle nécessite une prise en charge globale. La conférence de consensus tenue au Palais du Luxembourg à Paris les 18 et 19 novembre 2002 s'est donnée pour but d'établir des recommandations médicales et professionnelles pour cette prise en charge. La complexité et la diversité des questions posées ont conduit à répartir la tâche entre deux jurys : le jury 1 pour les questions concernant l'atteinte pulmonaire, le jury 2 pour les principales composantes extrapulmonaires de la maladie.

QUESTIONS POSÉES AU JURY 1

- 1** **Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Staphylococcus aureus* ?**
- 2** **Quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* ?**
- 3** **Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* ?**
- 4** **Quelle est la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* ?**
- 5** **Quelle est la place des autres thérapeutiques à visée respiratoire dans le traitement de la mucoviscidose ?**

QUESTIONS POSÉES AU JURY 2

- 1** **Quelle est l'influence de l'état nutritionnel sur l'évolution de la mucoviscidose ?**
- 2** **Quelle stratégie peut-on proposer pour maintenir un état nutritionnel optimal ?**
- 3** **Quelle doit être la démarche diagnostique devant des douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose ?**
- 4** **Quelles sont les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des troubles du métabolisme glucidique au cours de la mucoviscidose ?**
- 5** **Quelle doit être la prise en charge de l'atteinte hépato-biliaire au cours de la mucoviscidose ?**

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.

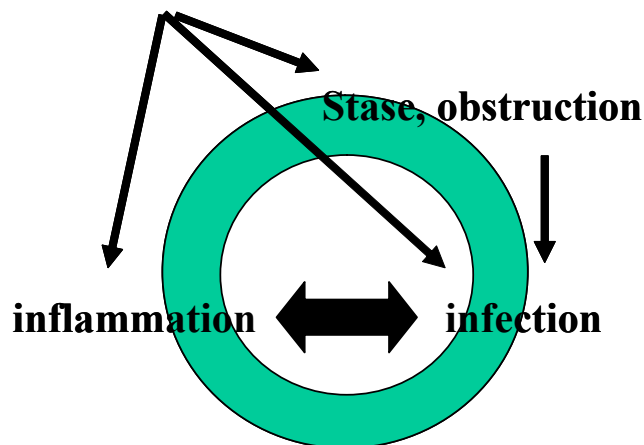
INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive portant sur le gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). La protéine CFTR est un canal échangeur de chlore impliqué dans la régulation des échanges ioniques épithéliaux de chlore et de sodium. Pour l'épithélium respiratoire, les mutations de la protéine CFTR sont responsables de perturbations des échanges ioniques entraînant une déshydratation du film séro-muqueux : la modification des propriétés rhéologiques du mucus, et notamment l'augmentation de sa viscosité, favorise l'accumulation et la fixation des bactéries aux mucines. De même, les propriétés antibactériennes du mucus sont diminuées. Ces éléments concourent à l'installation précoce d'une infection rapidement chronique, associée à une réaction inflammatoire particulièrement marquée. Cette déficience des défenses locales propre à la mucoviscidose ne permet pas de maintenir la stérilité du poumon et des voies aériennes inférieures.

L'inflammation bronchique pourrait précéder l'infection. Des marqueurs inflammatoires sont détectés précocement dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) du nourrisson (avant l'âge de 4 semaines) : augmentation des polynucléaires neutrophiles, de l'interleukine 8 et de l'élastase avant que les cultures ne soient positives. Ces résultats sont en faveur de processus inflammatoires bronchopulmonaires exacerbés. Inflammation et infection entretiennent un cercle vicieux (*figure 1*) et sont responsables de la dégradation pulmonaire. D'abord localisées aux voies aériennes périphériques, infection et inflammation gagnent secondairement les gros troncs bronchiques. Il s'y associe une hyperplasie des cellules à mucus et des cellules basales épithéliales. La paroi bronchique est le siège d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles. Certaines lésions évoluées sont de véritables abcès endobronchiques qui s'étendent au parenchyme adjacent. Les lésions anatomiques évoluent, de l'inflammation à la fibrose, avec obstruction des bronchioles, emphysème avec fibrose interstitielle et dilatations bronchiques. Ces lésions ne sont pas spécifiques des bactéries présentes.

Figure 1.

Absence de CFTR



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). Le plus souvent ils précèdent, de quelques mois à plusieurs années, la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (PA). D'autres agents bactériens, viraux et fongiques, sont parfois associés à l'évolution de la maladie. Malgré des études parfois divergentes, il est admis que l'infection à PA constitue un tournant dans l'évolution de la maladie respiratoire.

Le rôle de l'infection bronchopulmonaire dans la morbidité et la mortalité de la mucoviscidose est bien établi, justifiant l'élaboration de recommandations centrées sur les stratégies thérapeutiques à visée respiratoire. Toutefois, la prise en charge de l'atteinte bronchopulmonaire doit s'intégrer dans une prise en charge globale de la maladie. Un exemple en est l'interaction entre fonction respiratoire et nutrition. Ce consensus porte sur le diagnostic et le traitement de l'infection bronchopulmonaire à SA et à PA. Il précise la place des traitements associés (rhDNase, bronchodilatateurs, corticoïdes, kinésithérapie du nourrisson dépisté et aide instrumentale à la kinésithérapie). La place de l'oxygénothérapie, de la ventilation mécanique et de la transplantation ne fait pas l'objet de ce consensus.

DEFINITIONS

L'approche consensuelle de l'infection bronchopulmonaire chez le patient atteint de mucoviscidose nécessite d'abord un accord sur différentes **définitions**, établies pour PA par le Consensus européen en 2000¹. Elles sont reportées ci-dessous. Les difficultés attachées à ces définitions pour SA seront discutées dans la question portant sur les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à SA.

La primocolonisation : présence de PA dans l'arbre bronchique, sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps sériques 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 bronchopulmonaire : 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 bronchopulmonaire 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 différence entre colonisation et infection tient à l'identification de la réponse de l'hôte : réponse humorale ou manifestations cliniques.

La définition retenue par le jury pour l'**exacerbation** est la survenue d'un **épisode aigu** de détérioration clinique sur un état stable. Les critères cliniques définissant cette détérioration sont nombreux et variables selon les centres. Il n'existe pas de consensus, ni de score validé attaché à cette définition. Certains critères sont plus fréquemment retenus dans la littérature :

- majoration 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).

¹ Eur Respir J 2000;16:749-67.

Ces critères, pour la plupart subjectifs, sont à adapter en fonction de l'âge et du degré de sévérité de la maladie. Chez l'enfant de moins de 5 ans, les explorations fonctionnelles respiratoires sont rarement réalisables.

Le recours aux soins n'est pas considéré comme un critère fiable d'exacerbation.

L'augmentation franche (en UFC/ml) de la charge bactérienne d'un prélèvement à l'autre dans le cadre du suivi systématique peut également être considérée comme une exacerbation en l'absence de critères cliniques. Il faut toutefois souligner la difficulté méthodologique et l'absence de validation de cette approche, qui n'a pas la même valeur selon la technique de prélèvement.

L'éradication d'un germe est la disparition, après traitement, d'un germe précédemment trouvé dans un prélèvement bronchique de bonne qualité. Elle peut être transitoire ou persister plusieurs années.

MODALITES DES PRELEVEMENTS

Les prélèvements des sécrétions respiratoires sont indispensables pour caractériser les germes en cause dans les infections bronchopulmonaires et analyser leur sensibilité aux antibiotiques. Une approche diagnostique indirecte a été développée par l'étude de la réponse en anticorps sériques spécifiques notamment vis-à-vis de PA et SA.

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.

Le LBA est le prélèvement bactériologique de référence auquel sont comparées les autres techniques de prélèvement. En effet, le LBA est un examen invasif qui nécessite souvent une sédation et n'est pas indemne de morbidité. De plus, il ne peut être répété aisément. *A fortiori* la ponction trans-trachéale n'a pas d'indication. Des méthodes de prélèvement moins invasives reposent sur l'analyse de l'expectoration, c'est-à-dire l'examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC) ou, chez les patients qui n'expectorent pas spontanément, sur les écouvillonnages pharyngés ou les aspirations naso-pharyngées. Proposée plus récemment, l'expectoration induite permet un meilleur accès aux sécrétions bronchiques sans éviter là aussi une possible contamination par la flore oro-pharyngée.

En pratique, le jury recommande :

- chez un patient qui crache, une analyse bactériologique de l'expectoration (ECBC) qui peut être optimisée par une séance de kinésithérapie respiratoire, voire par la prise de bronchodilatateurs et/ou un aérosol de rhDNase (grade² B). Ce prélèvement, dont la réalisation technique doit être rigoureuse, semble refléter de façon fiable le résultat des prélèvements réalisés par ponction trans-trachéale sans qu'il soit possible de préciser sa sensibilité et sa spécificité. On ne dispose actuellement d'aucune étude comparant les données de l'ECBC aux résultats du LBA ;
- en l'absence d'expectoration spontanée, un écouvillonnage pharyngé, technique actuellement validée et fréquemment utilisée chez l'enfant (grade B). Cette technique peut comporter soit un écouvillonnage de l'arrière-gorge sans toucher à la paroi postérieure du pharynx au décours d'un effort de toux, soit un écouvillonnage direct de la paroi postérieure du pharynx et des piliers des amygdales. L'analyse conjointe de plusieurs études comparant les prélèvements pharyngés au LBA a permis d'estimer la sensibilité de ce test diagnostique à environ 80 % pour PA et SA, sous réserve pour SA d'un seuil fixé à 10⁵ UFC/ml dans le LBA. La spécificité est élevée, supérieure à 90 % pour PA, mais apparaît médiocre pour le SA (60 %). L'interprétation du résultat en termes de valeur prédictive positive (VPP)

² Une recommandation de *grade A* est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (voir *annexe*). 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.

dépend de la probabilité d'infection avant la réalisation de l'examen et repose donc sur une évaluation clinique. La forte spécificité concernant PA permet de retenir un résultat positif comme valide (forte VPP). Un résultat négatif peut laisser un doute et conduire éventuellement à un nouveau prélèvement en cas de forte probabilité clinique. L'apport diagnostique est plus modeste concernant SA en raison du caractère commensal de ce germe qui explique un fort taux de faux positifs (40 %).

L'aspiration naso-pharyngée, après une séance de kinésithérapie respiratoire, est applicable à tous les âges. Bien que fréquemment utilisée chez le nourrisson, ses caractéristiques diagnostiques ne sont pas établies. Le jury recommande des études complémentaires avant de promouvoir cette technique.

L'expectoration induite, proposée récemment, est obtenue par nébulisation de sérum salé hypertonique à concentration croissante après inhalation de bêta-2-mimétiques et sous surveillance de la fonction respiratoire. Elle permet d'obtenir des sécrétions d'origine sous-glottique chez la plupart des sujets de plus de 6 ans qui ne crachent pas spontanément et comporte une moindre morbidité que le LBA. Une seule étude a analysé les caractéristiques diagnostiques de ce test en le comparant au LBA, mais ne permet pas l'estimation de sa sensibilité et de sa spécificité. Les auteurs attribuent tout au plus une bonne concordance entre ces 2 types de prélèvements. Le jury recommande donc la réalisation d'études complémentaires avant de promouvoir cette technique.

Des travaux récents suggèrent que les techniques d'amplification par PCR pourraient améliorer la sensibilité des examens bactériologiques. Cette approche reste actuellement du domaine de la recherche clinique. Il faut souligner toutefois que, faute d'apporter des informations sur la sensibilité aux antibiotiques, cet examen apportera peu d'informations supplémentaires par rapport aux techniques actuelles.

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 GENERAUX DE L'ANTIBIOTHERAPIE

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.

Les bêta-lactamines ont une clairance et un volume apparent de distribution augmentés justifiant une augmentation des doses et un rythme d'injection plus fréquent. Pour les aminosides, l'augmentation de leur clairance nécessite également une majoration de leur posologie. Du fait d'un index thérapeutique étroit de cette classe d'antibiotiques, l'adaptation des posologies justifie des dosages sériques en cours de traitement.

Les difficultés de pénétration des antibiotiques au sein du mucus et les caractéristiques des bactéries (résistance aux antibiotiques, CMI élevée, présence d'un biofilm limitant l'accès des antibiotiques) nécessitent l'obtention de fortes concentrations *in situ* et justifient de nouvelles stratégies : dose unique quotidienne pour les aminosides ou perfusion continue après une dose de charge pour la ceftazidime.

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, enfants ou adultes ; 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 tout particulièrement une surveillance régulière.

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, la prévalence de l'allergie aux bêta-lactamines est plus importante que dans la population générale. Elle touche 6 à 22 % des patients. Les uréidopénicillines (pipéracilline et mezlocilline) et les carbapénems (imipenem) sont plus souvent en cause que les céphalosporines. L'aztréonam fait partie des antibiotiques les moins allergisants. La toxicité hépatique possible des bêta-lactamines doit être surveillée à chaque cure par un dosage des transaminases.

L'ototoxicité des aminosides est recherchée par un audiogramme haute fréquence de façon annuelle. La néphrotoxicité doit être surveillée par des dosages sériques du taux résiduel. Le dosage au pic juge de l'efficacité afin d'adapter les posologies de façon individuelle. Un contrôle de la créatininémie à chaque cure est recommandé.

Enfin, une évaluation régulière de la bonne pratique des aérosols est nécessaire : les aérosols d'antibiotiques doivent être effectués après désencombrement et être administrés après les aérosols de bêta-2-mimétiques et de rhDNase. Leur efficacité chez le jeune enfant reste à évaluer.

Pour plus de détails il est proposé au lecteur de se reporter aux ouvrages spécialisés traitant des modalités de l'antibiothérapie.

Le jury souhaite souligner la nécessité de travaux complémentaires pour valider ces propositions et optimiser l'antibiothérapie tant du point de vue de l'efficacité des produits que de leur tolérance.

QUESTION 1

Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Staphylococcus aureus* ?

SA est une bactérie à Gram positif en forme de cocci, commensale du naso-pharynx. SA est trouvé chez 32 % des sujets sains et 66 % des patients atteints de mucoviscidose. Cela différencie SA de PA, qui n'est jamais retrouvé à l'état commensal dans les voies respiratoires.

Les données françaises de l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM) montraient en 1999, sur 2 527 patients, une prévalence de SA dans l'ECBC de 53 % tous âges confondus, de 50 % avant l'âge de 1 an, 54 % entre 1 et 6 ans et 62 % entre 7 et 10 ans.

Dans la mucoviscidose, différents types de SA peuvent être distingués selon le critère choisi :

- critère de sensibilité à la méticilline : les SA sensibles à la méticilline (SASM) et les SA résistants à la méticilline (SARM). Pour ces derniers, les données de l'ONM de 1999 rapportaient une fréquence de 9,2 %, encore éloignée du taux de 20 % recensé en Amérique du Nord. Une étude préliminaire de l'ONM portant sur 91 patients provenant de 10 centres et 8 régions entre novembre 2000 et janvier 2001 montrait un âge de colonisation moyen par le SARM de 13,5 ans avec des extrêmes de moins de 2 ans à plus de 23 ans.

Les données actuelles ne retiennent pas la présence de SARM comme facteur prédictif d'une évolution plus sévère ;

- critère morphologique : certaines souches de SA, appelées « variants à petites colonies » ou « colonies naines », sont des variants bactériens à localisation intracellulaire, à l'abri des défenses de l'hôte et des antibiotiques. L'existence de ces variants est probablement un des

facteurs expliquant le caractère pérenne de SA au sein des voies aériennes bronchiques. Ces variants semblent sélectionnés par le cotrimoxazole, ce qui est un argument pour déconseiller cet antibiotique dans le traitement de SA.

Les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à SA associent des critères cliniques et des critères microbiologiques.

- Critères cliniques : les critères cliniques d'exacerbation sont indispensables au diagnostic d'infection à SA et à la décision thérapeutique. Ces critères cliniques ne sont pas spécifiques de SA.
- Critères microbiologiques :

- analyse bactériologique : le diagnostic bactériologique repose sur la mise en évidence de SA dans les sécrétions prélevées avec une technique rigoureuse si possible non invasive.

Le caractère commensal de la bactérie rend difficile le diagnostic d'une primocolonisation à SA. On peut proposer de retenir un seuil de 10^2 UFC/ml de prélèvement (LBA ou ECBC) afin d'augmenter la sensibilité de détection d'une primocolonisation, seuil qui peut également permettre l'évaluation de l'éradication. De même, l'emploi systématique de milieux de culture sélectifs vis-à-vis de SA est recommandé, ainsi que des milieux adaptés à la mise en évidence des « variants à petites colonies ».

La définition d'une infection à SA reposant sur des critères cliniques associés à la présence de la bactérie dans les sécrétions, la notion de seuil de positivité (en UFC/ml) peut difficilement être appliquée au SA. En effet, il n'existe pas de travaux définissant un seuil quantitatif de la charge bactérienne pour l'infection à SA en relation avec l'état clinique du patient. Cependant, un seuil de SA supérieur à 10^5 UFC/ml dans le prélèvement incite le clinicien à rechercher des signes d'exacerbation (cliniques ou fonctionnels respiratoires).

Si les prélèvements bactériologiques non invasifs sont négatifs, il n'y a pas d'indication à réaliser un LBA à la recherche d'un SA, en l'absence de signe clinique ;

- la pratique de la PCR pour le diagnostic de l'infection à SA n'est pas recommandée en l'état des connaissances actuelles ;
- la détection d'AC spécifiques de SA (anticorps anti-acide lipoteichoïque et anti-toxine) est peu fiable à ce jour (faibles sensibilité et spécificité) et ne permet pas de proposer cette recherche en pratique clinique.

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

QUESTION 2

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

On distingue les souches de SA sensibles à la méticilline (SASM), les plus fréquentes, et les souches de SA résistants à la méticilline (SARM), parfois difficiles à traiter et dont la prévalence augmente.

Compte tenu des risques liés à la prévalence croissante des SARM et à leur transmission interhumaine, la mise en œuvre de mesures d'hygiène strictes est indispensable, en particulier dans les services de soins, y compris les consultations externes.

Les infections avec variants à petites colonies, qui favorisent la persistance de l'infection et le passage à la chronicité, sont plus difficilement accessibles aux traitements antibiotiques.

Les principaux antibiotiques antistaphylococciques utilisés dans la mucoviscidose sont présentés dans les *tableaux 1 et 2*.

Tableau 1. 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 | = |
| Erythromycine | 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 2. 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 < 15g | 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 | = |

STRATEGIES DE L'ANTIBIOTHERAPIE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE DANS LA MUCOVISCIDOSE

L'antibiothérapie antistaphylococcique est discutée dans 3 situations :

- en traitement prophylactique primaire ;
- en traitement des exacerbations ;
- en traitement prophylactique secondaire.

I. Antibio prophylaxie primaire

Le problème de la prophylaxie primaire, c'est-à-dire la mise en route d'un traitement antibiotique préventif avant l'identification de SA dans les sécrétions bronchiques, se pose avec acuité à l'heure de la généralisation du dépistage néonatal systématique.

D'après une étude multicentrique randomisée en double aveugle récemment publiée, **la prophylaxie primaire n'est pas recommandée (grade A) chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose**. Cette étude, comparant 2 groupes de patients, l'un traité en préventif par céfalexine, l'autre par placebo, montre que cette prophylaxie antistaphylococcique est à l'origine d'une colonisation à PA plus fréquente et plus précoce (dès la 1^{re} année).

II. Traitement des exacerbations

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

1. Infections à SASM

- Choix de la molécule : SASM est sensible à de nombreux antibiotiques (voir *tableau 1*). On peut recommander l'oxacilline ou la cloxacilline en première intention, associée ou non à l'acide fusidique. Les résistances à l'érythromycine augmentent parallèlement à l'utilisation des macrolides.
- Mono ou bithérapie : la monothérapie de première intention est justifiée pour la prise en charge des infections par SASM (grade B), même si certains experts proposent une bithérapie d'emblée. Aucune étude n'a fait la preuve de la supériorité de la bithérapie sur la monothérapie.

L'acide fusidique et la rifampicine ne doivent jamais être utilisés en monothérapie en raison du risque d'émergence de souches résistantes à ces molécules (grade A).

Le traitement recommandé en première intention est une bêta-lactamine *per os*, associée ou non à l'acide fusidique, sans qu'il soit possible de s'appuyer sur des essais thérapeutiques publiés.

En cas d'allergie à la pénicilline, l'association acide fusidique–rifampicine est proposée.

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

- Voie d'administration : la voie orale est recommandée dans la majorité des cas, la voie parentérale n'ayant pas montré une efficacité supérieure (grade A). Néanmoins dans certaines exacerbations sévères, la voie intraveineuse peut être utilisée.
- Posologie : les antibiotiques sont utilisés aux doses maximum autorisées compte tenu de leurs particularités pharmacocinétiques chez ces patients : augmentation du volume de distribution et des clairances hépatique et rénale (grade A).
- Durée de traitement : l'infection à SASM est traitée *per os* pendant une durée d'au moins 14 jours.
- Évaluation de l'efficacité : l'efficacité est appréciée sur les données cliniques, bactériologiques et fonctionnelles respiratoires.

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 1*), sans qu'il soit possible d'établir une règle.

2. Infections à SARM

- Choix des molécules : les antibiotiques les plus régulièrement actifs sont la pristinamycine et la rifampicine. **La bithérapie pristinamycine-rifampicine est recommandée en première intention.**

Les alternatives comprennent également les glycopeptides, vancomycine et téicoplanine dont on surveillera les taux sériques.

Le linézolide, antibiotique bactériostatique faisant partie des oxazolidinones, pourrait constituer une alternative intéressante chez les patients réfractaires aux traitements classiques. À l'heure actuelle, ce nouvel antibiotique n'a pas d'AMM avant 18 ans. Dans les cas cliniques rapportés, après une administration intraveineuse (IV) pendant 6 jours, puis relais *per os* pendant 24 jours, la disparition du germe est obtenue au terme de 4 semaines avec amélioration clinique et pourrait se maintenir pendant plusieurs semaines. Cependant, les données actuelles montrent que la biodisponibilité du linézolide est indépendante de la voie d'administration, la voie orale pouvant permettre une alternative aux cures IV si ces résultats se confirment chez les patients atteints de mucoviscidose.

- Mode d'administration : aucune étude n'a montré la supériorité de la voie IV sur la voie orale, mais dans les formes graves, elle peut être justifiée.

3. Infections avec présence de variants à petites colonies

Leur localisation intracellulaire rend leur élimination plus difficile. En cas de signes cliniques, le jury propose, en l'absence de données validées, 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 2 germes afin d'éviter l'émergence de l'un des 2.

III. Antibio prophylaxie secondaire

Malgré des traitements adaptés et précoces, l'éradication du SA n'est généralement que transitoire. Un traitement d'entretien, aussi appelé prophylaxie secondaire, se discute afin d'éviter la réapparition rapide de la symptomatologie respiratoire. Les données de la littérature sont rares et ne permettent pas de définir le meilleur traitement prophylactique ni sa durée.

1. Infections à SASM

Un traitement antistaphylococcique continu *per os* est recommandé, bien qu'il n'y ait pas d'essai thérapeutique comparatif disponible. Il n'y a pas de règles validées quant à l'utilisation d'une antibiothérapie alternée ; une antibiothérapie continue par une seule molécule (oxacilline, cloxacilline ou minocycline proposée chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans) est conseillée. La durée préconisée varie de 1 à 3 mois. Le linézolide trouverait également sa place dans ces situations.

Des études randomisées sont nécessaires pour apporter la preuve de l'efficacité de ces traitements.

2. Infections à SARM

Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt des traitements au long cours.

Les modalités thérapeutiques suivantes ont été utilisées :

- le traitement oral prolongé
On ne dispose d'aucune étude contrôlée sur ce type de prophylaxie secondaire. Les résultats rétrospectifs d'un traitement oral prolongé 6 mois associant rifampicine et acide fusidique ont été rapportés par une équipe australienne. Le traitement réduit de façon significative la colonisation. Une diminution de la consommation de l'antibiothérapie par voie IV est observée, suggérant une amélioration clinique des patients ; la fonction respiratoire n'est cependant pas modifiée.
Le linézolide fait l'objet d'essais thérapeutiques dans cette situation.
L'utilisation de minocycline a été exceptionnellement proposée chez l'adulte (grade C).
L'antibiothérapie alternée séquentielle n'est pas validée.
Compte tenu de l'augmentation de la prévalence de SARM, des essais randomisés sont indispensables pour définir la meilleure stratégie thérapeutique.

- les nébulisations
Les nébulisations de vancomycine (hors AMM) ne sont pas recommandées en raison des risques et de la gravité de l'émergence de souches de staphylocoques et d'entérocoques résistantes à la vancomycine.

QUESTION 3

Quels sont les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* ?

L'identification de PA dans les sécrétions oro-pharyngées de sujets sains est inférieure à 5 %. Ce germe, à la différence du SA, n'est donc pas un germe commensal. Ainsi, en France, l'ONM rapporte que 39 % des patients de moins de 18 ans et 70 % des adultes sont colonisés de façon chronique par ce germe.

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

Les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à PA associent des critères cliniques et des critères microbiologiques.

- Critères cliniques : les critères cliniques d'exacerbation sont indispensables au diagnostic d'infection à PA et sont à analyser soigneusement avant toute décision thérapeutique car 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. Ceci justifie la recommandation de prélèvements bactériologiques systématiques tous les 1 à 3 mois. Le PA peut être responsable d'une exacerbation dès la primocolonisation. Cette identification peut se limiter à une réponse anticorps positive en l'absence de prélèvements bactériologiques non invasifs positifs. Cette discordance peut constituer l'indication d'un LBA.

Après une colonisation intermittente où sont identifiées des souches différentes, la **colonisation chronique** par une souche non mucoïde est la règle. Le terme de colonisation correspond à l'identification bactérienne sur 3 examens bactériologiques sur 6 mois à au moins 1 mois d'intervalle, ne s'accompagnant d'aucun signe clinique et d'une sérologie négative (moins de 2 arcs).

En l'absence de signes cliniques, la seule présence persistante de PA dans les expectorations, aspirations pharyngées ou dans les écouvillonnages pharyngés, même avec prise en compte de l'aspect quantitatif, ne permet pas d'affirmer une infection.

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.

L'isolement d'un phénotype mucoïde ne nécessite aucune technique bactériologique particulière et doit être notifié. La présence de ce phénotype signe l'impossibilité, avec les moyens thérapeutiques actuels, d'éradiquer la bactérie et s'associe à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

- Détection d'anticorps spécifiques : le suivi régulier de certains anticorps anti-PA chez les patients dépistés permettrait d'identifier la primocolonisation plus précocement qu'avec l'étude des prélèvements bactériologiques. Dans une étude le délai pourrait atteindre 6 à 12 mois. Les antigènes étudiés correspondaient à un lysat de PA, à l'élastase et à l'exotoxine A. La meilleure sensibilité était obtenue avec les anticorps antilysat de PA qui s'élevaient chez 63 % des patients avant l'isolement bactériologique.

La distinction entre colonisation chronique et infection chronique est parfois difficile et des tests sérologiques recherchant par immuno-électrophorèse des arcs de précipitation pourraient là aussi apporter une aide précieuse. Ceci conduit à proposer une surveillance sérologique tous les 3 à 4 mois.

L'analyse de la littérature, particulièrement hétérogène dans ce domaine, montre clairement la nécessité d'une standardisation des préparations antigéniques et des techniques utilisées. 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'infection à PA constitue un tournant évolutif péjoratif de la mucoviscidose : l'objectif est de retarder le plus possible la primocolonisation. Les traitements antibiotiques préventifs de la primocolonisation ne sont pas recommandés dans l'attente du résultat des études en cours ; la vaccination antipyocyannique fait actuellement l'objet d'essais cliniques. La prophylaxie primaire repose donc avant tout sur des mesures d'hygiène tant à domicile qu'à l'hôpital. Ces mesures devront être particulièrement renforcées chez les nouveaux patients dépistés à la naissance qui vont fréquenter très tôt les consultations hospitalières.

L'antibiothérapie dirigée contre PA représente un progrès majeur dans le traitement de la mucoviscidose : en effet, une prise en charge efficace de la primocolonisation et de l'infection est associée à une amélioration significative du pronostic. Les équipes danoises font état actuellement d'un taux de survie à 45 ans égal à 80 % (ces chiffres devant être interprétés avec réserve du fait de divers biais méthodologiques) depuis l'utilisation chez leurs patients, dès 1976, d'un protocole antibiotique rigoureux et intensif de la primocolonisation.

Les modalités de l'antibiothérapie sont conditionnées par les particularités bactériologiques de PA. La primocolonisation se fait habituellement par des souches sauvages, sensibles aux antibiotiques habituels. Le passage à la chronicité se traduit par des modifications des souches qui s'adaptent au milieu en sécrétant des quantités importantes d'un exo-polysaccharide visqueux (alginate) qui lui confère un aspect mucoïde sur les milieux de culture. Ce biofilm épais, adhérent, diminue notablement l'efficacité bactéricide des antibiotiques, en particulier celle des aminosides. L'effet bénéfique des antibiotiques sur ce type de souches résulterait de la baisse de production des facteurs de virulence de la bactérie plus que de la réduction de l'*inoculum* bactérien. Cela pourrait expliquer certaines discordances observées entre les résultats bactériologiques et l'amélioration clinique (discordance des résultats *in vitro* et *in vivo*). L'amélioration clinique doit toujours être privilégiée comme critère d'efficacité.

L'antibiogramme est nécessaire sur toutes les souches de PA isolées. L'existence de souches multirésistantes, définies par la résistance à au moins 2 familles d'antibiotiques habituellement utilisées (bêta-lactamine, aminoside, fluoroquinolone), justifie des études *in vitro* d'associations d'antibiotiques.

I. Antibiotiques utilisés

Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale (*tableau 3*), IV (*tableau 4*) ou inhalée (*tableau 5*) selon le stade et la gravité de l'infection, à des doses élevées éventuellement hors AMM.

Tableau 3. 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 4. 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 horsAMM 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 < 1,5g | 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 | > |

Tableau 5. 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 |

II. Stratégie antibiotique

La stratégie antibiotique dépend du stade de l'infection et doit être adaptée à chaque patient en fonction de son état clinique et fonctionnel, des données bactériologiques, de l'efficacité des traitements antérieurs, de l'observance et de l'âge.

1. Primocolonisation

Le traitement précoce et intensif permet de retarder le passage à la chronicité, stade à partir duquel l'éradication de PA est impossible. La nécessité du traitement de la primocolonisation n'est plus discutée actuellement, mais aucun consensus international n'a validé le meilleur protocole. De plus les études publiées concernent un petit nombre de patients et ne sont pas exemptes de critiques méthodologiques.

- Le jury recommande le protocole classique utilisé par la plupart des équipes françaises comportant **l'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. Les bêta-lactamines sont prescrites en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue (ceftazidime). 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 de moindre toxicité (grade B).**

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/j 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. Infections chroniques

À ce stade de l'infection, le traitement antibiotique a pour but de diminuer l'*inoculum* bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire. Le traitement antibiotique s'associe à un renforcement de la prise en charge globale du patient.

- Traitement des exacerbations. Il est recommandé de traiter les exacerbations (grade A). La voie IV est préférée. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. La chronologie d'utilisation des différentes bêta-lactamines, en commençant par les carboxypénicillines, les uréidopénicillines, les céphalosporines, puis les penems, est logique mais non validée, de même que l'alternance de ces molécules. Une bithérapie est recommandée afin d'éviter l'émergence de souches résistantes. On préconise l'association d'une bêta-lactamine et de tobramycine pendant au moins 14 jours (durée habituelle non validée). L'utilisation de ciprofloxacine *per os* n'est pas recommandée en alternative à la bithérapie en raison d'une moindre efficacité bactériologique (grade B).

En cas de souches multirésistantes, une trithérapie, non validée, est proposée en associant à la bithérapie la ciprofloxacine *per os*, aux mêmes posologies que dans la primocolonisation. La colistine par voie IV reste un choix possible dans cette situation.

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

- Traitement systématique programmé de l'infection chronique. Les cures d'antibiotiques par voie IV tous les 3 mois ou uniquement lors des exacerbations ne montrent pas, dans l'étude danoise, de différence significative sur l'évolution. Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative efficace, validée 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. Ce traitement est maintenu tant qu'il existe un bénéfice clinique, 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 IV d'antibiotiques.

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, compte tenu de la résistance naturelle de PA au cotrimoxazole et de la sélection possible de variants de SA à colonies naines.

Les macrolides, dont l'azithromycine, sont une alternative dans le traitement de l'infection chronique du fait de leur action sur les facteurs de virulence de PA, de leur activité anti-inflammatoire et d'une action possible sur CFTR (indication hors AMM – une étude de niveau de preuve 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. Le capital veineux des patients doit au maximum être respecté et la mise en place de dispositifs à chambre implantable est facilement indiquée.

En conclusion

La plupart de ces recommandations reposent plus sur des pratiques d'experts que sur des travaux validés. Des études multicentriques randomisées et contrôlées, malgré la difficulté de leur mise en place, seraient nécessaires pour répondre aux nombreuses questions qui restent posées et pour définir le ou les traitements les plus efficaces : choix des molécules, dose, durée, voie d'administration.

QUESTION 5

Quelle est la place des autres thérapeutiques à visée respiratoire dans le traitement de la mucoviscidose ?

CORTICOTHERAPIE 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). Au-delà de ce terme, la poursuite du traitement antibiotique est donc associée à une corticothérapie *per os*.

Elle est recommandée en cures courtes du fait de ses effets délétères sur l'équilibre glycémique et la croissance. Le risque de favoriser l'émergence d'une colonisation à PA n'est pas exclue.

Son utilisation doit être contrôlée et adaptée à chaque patient.

La dose conseillée est comprise entre 1 et 2 mg/kg/j chez l'enfant et de 1 mg/kg/j chez l'adulte en cure n'excédant pas 2 semaines avec une diminution rapide des doses. Il semble utile de conseiller un contrôle de la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

Deux essais de corticothérapie orale prolongée ont montré une amélioration clinique et fonctionnelle disparaissant rapidement à l'arrêt du traitement et au prix d'effets secondaires paraissant inacceptables. Cela a donc conduit à ne pas retenir cette indication pour la corticothérapie *per os* et à proposer des essais thérapeutiques par voie inhalée.

CORTICOTHERAPIE INHALEE

Les résultats des quelques travaux cliniques, de courte durée et sur de faibles effectifs, ne permettent pas actuellement de recommander la prescription systématique de corticoïdes inhalés.

La présence d'un asthme associé (réversibilité des index fonctionnels sous bêta-2-mimétiques) est une indication à l'usage des corticoïdes inhalés.

L'hyperréactivité bronchique non spécifique est dépendante de multiples facteurs dans la mucoviscidose (calibre bronchique, facteurs inflammatoires, etc.). Elle est variable dans le temps et ne peut, en l'état actuel des connaissances, être un critère de traitement par corticoïdes inhalés.

BRONCHODILATATEURS

Les preuves de l'intérêt des bronchodilatateurs dans la mucoviscidose sont peu nombreuses et les travaux publiés n'apportent pas d'arguments suffisants pour préconiser leur prescription systématique. Les molécules proposées sont les anticholinergiques et les bêta-2-mimétiques.

I. Les anticholinergiques

Dans l'état actuel des connaissances, leur utilisation ne peut pas être recommandée faute d'une efficacité démontrée. Il a même été décrit un effet délétère sur la rhéologie du mucus (épaississement du mucus) et une possible diminution de la clairance muco-ciliaire.

II. Les bêta-2-mimétiques

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

- les périodes d'exacerbations. L'utilisation des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action en nébulisation permet une amélioration des paramètres fonctionnels. Chez les patients avec une atteinte respiratoire sévère, leur utilisation doit rester prudente en raison des risques de désaturation en oxygène. La voie IV permettrait un retour plus rapide aux valeurs de référence ;
- les bêta-2-mimétiques au long cours en période stable. La réversibilité du VEMS sous bêta-2-mimétiques ne permet pas de prédire une efficacité des bêta-2-mimétiques au long cours dans la mucoviscidose. L'indication est clinique et motivée par la gêne respiratoire (toux, dyspnée, tolérance à l'effort, etc.). Les études peu nombreuses ne permettent pas de recommander une molécule particulière. Cependant, un bénéfice clinique de cette classe thérapeutique conduit à recommander en fonction de la symptomatologie des bêta-2-mimétiques de courte et/ou de longue durée d'action, pour lesquels le bénéfice clinique sera régulièrement évalué (grade C) ;
- la nébulisation de bêta-2-mimétiques de courte durée d'action réalisée avant le début de la séance de kinésithérapie améliore le drainage bronchique.

rhDNase

La rhDNase agit en clivant l'ADN dans un délai de 30 minutes. Elle agit en diminuant la viscosité du mucus et facilite la clairance liée à la toux. Elle ne semble pas améliorer directement la clairance muco-ciliaire. Les études cliniques montrent une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie (grade A).

La réponse clinique à la rhDNase est inconstante. Il n'existe pas de facteurs prédictifs d'une réponse au traitement. L'évaluation de l'efficacité à long terme est faite essentiellement sur l'amélioration du VEMS à 3 mois. L'effet du traitement disparaît rapidement après son arrêt. La rhDNase ne modifie pas l'efficacité de la tobramycine en aérosol (une étude de niveau 1).

La rhDNase est recommandée chez les patients de plus de 5 ans ayant une CVF supérieure ou égale à 40 % de la théorique, 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.

Une seule étude de niveau de preuve 1 suggère que l'utilisation de la rhDNase chez l'enfant avec fonction respiratoire normale limiterait la vitesse de dégradation du VEMS et la précocité d'apparition des périodes d'exacerbation. Ces résultats sont à confirmer.

PLACE DE LA KINÉSITHÉRAPIE CHEZ LE NOURRISSON DÉPISTÉ

La kinésithérapie fait partie du traitement de la mucoviscidose. La diminution de la clairance mucociliaire entraîne une stase des sécrétions responsables de l'obstruction. La kinésithérapie respiratoire a pour but de mobiliser puis d'éliminer ces sécrétions bronchiques. En plus de cet effet bénéfique immédiat, la diminution des sécrétions muco-purulentes pourrait permettre, à plus long terme, de limiter les effets pathogènes des médiateurs pro-inflammatoires. En outre, la kinésithérapie assure un entretien global de la mobilité articulaire et maintient, par un travail musculaire, une adaptation optimale à l'effort.

Les techniques de kinésithérapie respiratoire sont variées et nécessitent une formation spécifique. On peut distinguer les techniques de kinésithérapie respiratoire conventionnelle (drainage de posture, percussion, vibration) et les techniques plus récentes basées sur le contrôle du flux expiratoire, l'utilisation de la toux contrôlée et l'aide instrumentale. Une collaboration étroite entre le kinésithérapeute du CRCM et le kinésithérapeute de proximité devrait se matérialiser par la mise en commun d'un cahier de liaison et de scores d'évaluation.

Chez le nourrisson dépisté asymptomatique, une kinésithérapie mensuelle permet d'optimiser les résultats des prélèvements bactériologiques et l'éducation précoce des familles. À partir de 2 ans la coopération du nourrisson peut être envisagée, permettant l'éducation à la toux volontaire.

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, une séance quotidienne est conseillée en état stable, et deux séances quotidiennes en période d'exacerbation. La prise en charge devient alors similaire à celle de tout enfant atteint de mucoviscidose avec les techniques spécifiques à cet âge.

Le jury insiste sur l'importance du respect par tous des règles d'hygiène et sur le caractère souvent astreignant de ce type de soins.

Le kinésithérapeute fait partie intégrante de l'équipe soignante. Il a un rôle important dans le recueil et la transmission de l'information de même que dans l'observance globale des thérapeutiques.

Ces soins nécessitent une disponibilité importante et doivent rester les moins traumatisants possible.

PLACE DE L'AIDE INSTRUMENTALE DANS LE TRAITEMENT DE LA MUCOVISCIDOSE

Le recours à une aide instrumentale se justifie dès lors qu'elle apporte au patient une stimulation ou une facilitation des manœuvres respiratoires nécessaires au désencombrement. L'intérêt des techniques de contrôle du flux expiratoire et de l'expectoration est reconnu. L'aide instrumentale, comportant diverses techniques, peut optimiser la kinésithérapie respiratoire manuelle. Le jury s'est inspiré des recommandations des Journées internationales de kinésithérapie respiratoire instrumentale³.

Les différentes techniques proposées sont :

- l'aérosolthérapie. Elle utilise des médicaments (bêta-2-mimétiques, corticoïdes, rhDnase) ou des solutés (isotoniques ou hypertoniques) améliorant l'humidification. Les solutés hypertoniques utilisés avec prudence peuvent se révéler efficaces (une étude de niveau de preuve 1) ;
- la spirométrie incitative. Les indications sont validées dans l'amélioration du drainage bronchique et la prévention des atélectasies postopératoires (grade B) ;
- le « Threshold inspiratoire » a pour objectif d'améliorer l'endurance et la force des muscles inspiratoires des patients. L'assistance mécanique externe (sangles) est préconisée dans le désencombrement bronchique ;
- l'aspiration des fosses nasales. Elle est efficace, mais il faut se méfier d'une aspiration pharyngée source de régurgitations, de traumatisme local et de bradycardie réflexe ;

³ <http://membres.lycos.fr/jikri/>

- les « PEP systèmes » (Pression Expiratoire Positive). L'application de résistances obtenues avec un appareil de calibre variable entraîne une augmentation du volume de l'expectoration. Cette technique améliore les qualités rhéologiques des sécrétions dans la mucoviscidose ;
- les vibrations mécaniques :
 - externes. Elles doivent être de fréquence comprise entre 3 et 25 Hz. Elles augmentent le volume de l'expectoration,
 - endobronchiques. La ventilation à percussions intrapulmonaires pourrait avoir des effets bénéfiques mais doit encore faire l'objet d'une validation.

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, 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.

Annexe. Grades des recommandations retenus par l'ANAES pour les études thérapeutiques.

GRADE DES RECOMMANDATIONS NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE

| | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A Preuve scientifique établie | Niveau 1 -Essais comparatifs de forte puissance -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés -Analyse de décision basée sur des études bien menées |
| B Présomption scientifique | Niveau 2 -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Études comparatives non randomisées bien menées -Études de cohorte |
| C Faible niveau de preuve | Niveau 3 -Études cas-témoins Niveau 4 -Études comparatives comportant des biais importants -Études rétrospectives -Séries de cas |

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 »