

L'atteinte respiratoire

P. Lebecque , D. Baran

- ✓ L'atteinte pulmonaire conditionne presque toujours l'évolution de la maladie.
- ✓ Les poumons semblent normaux à la naissance.
- ✓ Infection bactérienne et réaction inflammatoire contribuent à leur destruction progressive.
- ✓ Les symptômes sont au départ souvent assez banals. En dehors d'exacerbations possibles, leur évolution peut être longtemps sournoise : lente et imperceptible majoration d'une toux devenant plus régulière. La colonisation des poumons par *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement irréversible après 6 mois. Initialement, elle ne s'accompagne souvent pas de modification sensible de la toux. La normalité de l'auscultation pulmonaire ne peut pas davantage suffire à rassurer.
- ✓ Des contrôles cliniques, bactériologiques et dès que possible spirométriques sont indispensables. Ils doivent être systématiques, programmés à intervalles réguliers n'excédant pas 3 mois.
- ✓ La kinésithérapie respiratoire et l'antibiothérapie occupent une place essentielle dans le traitement astreignant mais efficace qui peut aujourd'hui être proposé.

- La plupart des symptômes et complications de la mucoviscidose sont liés à l'atteinte respiratoire qu'elle entraîne presque inéluctablement et souvent précocement. La maladie pulmonaire est directement responsable du décès dans plus de 90 % des cas.

- Le gène anormal et la protéine pour laquelle il code (protéine CFTR) ont été identifiés. Cette protéine fait en particulier fonction de canal pour l'ion chlorure. Elle est notamment exprimée à la surface apicale des cellules respiratoires épithéliales, ainsi que dans les glandes respiratoires muqueuses. Elle est anormale ou absente dans la mucoviscidose, ce qui se traduit par une diminution de la quantité de chlorure excrétée de la cellule vers la lumière des voies aériennes. Secondairement, le contenu en eau des sécrétions épithéliales est réduit. L'hypothèse généralement admise est que cet état de déshydratation relative des sécrétions affecte leurs propriétés rhéologiques et entraîne une altération du transport mucociliaire. Les maillons de la chaîne qui mène de l'anomalie de la protéine CFTR aux phénomènes caractérisant l'atteinte pulmonaire dans cette maladie - et notamment à l'invasion précoce des

poumons par certaines bactéries - restent en partie à découvrir. Des progrès dans ce domaine pourraient se traduire par le développement d'approches thérapeutiques nouvelles.

De nature génétique, l'anomalie de base est présente dès la conception. Néanmoins, les poumons sont stériles et apparemment normaux à la naissance. Les lésions les plus précoces apparaissent au niveau des petites voies aériennes qui vont être obstruées par des sécrétions respiratoires trop visqueuses. Leur paroi sera le siège d'un infiltrat inflammatoire surtout neutrophile et d'une métaplasie épithéliale. Normalement stériles, ces voies aériennes seront tôt envahies par des bactéries, et préférentiellement par certaines d'entre elles comme *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. L'infection pulmonaire mais aussi la réaction inflammatoire qu'elle entraîne contribuent à la destruction des parois bronchiques.

Progressivement, les lésions s'étendront à l'ensemble des poumons. Sans que la raison en soit connue, elles prédominent habituellement au niveau des lobes supérieurs. Dans les formes avancées, leur étendue compromet fortement l'oxygénation du sang.

Une vasoconstriction artérielle pulmonaire et des modifications irréversibles des parois des vaisseaux pulmonaires s'ensuivent. Le fonctionnement du coeur droit finit par être entravé.

LES SYMPTOMES CLINIQUES

Dans la majorité des cas, l'atteinte pulmonaire est précoce. Elle prend place dès les premiers mois de la vie. Près d'une fois sur deux, c'est la présence de symptômes respiratoires qui oriente vers le diagnostic de la maladie. Pourtant, ces manifestations sont variables d'un patient à l'autre, souvent au départ assez peu spectaculaires et peu spécifiques. La toux reste le symptôme cardinal. Elle peut initialement être intermittente, rythmée par les infections virales, si banales et inévitables chez les jeunes enfants, en particulier lorsqu'ils fréquentent une crèche. Mais elle finit par persister entre les épisodes. Cette tendance à la chronicité est évocatrice et doit faire proposer un contrôle du test à la sueur, a fortiori lorsque sont notés d'autres signes suggestifs (selles grasses et diarrhéiques, prise de poids laborieuse ... cf ch. 2). Il est important de se rappeler que les manifestations digestives sont absentes chez quelque 10-15 % des patients. Si le diagnostic n'a pas été posé, la toux va progresser, de manière souvent imperceptible, insidieuse. Elle va devenir plus grasse, typiquement surtout matinale, productive chez l'enfant plus âgé (bronchorrhée). S'ils sont précoces, un diagnostic et un traitement adéquat permettent habituellement de postposer pendant de nombreuses années l'installation d'une toux réellement chronique. Ce point constitue un objectif de la prise en charge. Y compris chez le nourrisson, il arrive que la toux soit au contraire spectaculaire, «coqueluchoïde», parfois émétisante.

La survenue d'épisodes récidivants d'infection des voies respiratoires inférieures (broncho-pneumonies, « bronchiolites » ou bronchites) est fréquemment notée. Chez près d'un nourrisson sur deux, ces épisodes peuvent s'accompagner de signes d'hyperréactivité bronchique (wheezing et/ou sibilances). Il n'est pas rare qu'un diagnostic d'asthme ait seul trop longtemps été retenu. Une bronchiolite sévère (imposant parfois une ventilation assistée temporaire) ou un tableau de « bronchiolite traînante » sont d'autres occasions classiques d'évoquer le diagnostic.

L'évolution peut être très variable d'un patient à l'autre. Elle est souvent sournoise, reconnue bien moins par la lente progression d'une toux (à laquelle chacun s'habitue) que par d'indispensables examens paracliniques réguliers dont la spirométrie (cf infra).

Elle peut être émaillée d'épisodes d'exacerbation des symptômes respiratoires, souvent déclenchés par une infection au départ virale ou par mycoplasme. Un contexte fébrile n'est pas toujours noté. La définition de ces épisodes qui imposent une consultation et une prise en charge sans délai reste délicate. Certains éléments paracliniques essentiels sont pris en compte (apparition éventuelle de lésions radiologiques, données biologiques et bactériologiques, altération significative des paramètres fonctionnels). Sur le plan clinique, on observe le plus souvent la majoration d'une toux devenue plus productive et parfois en partie nocturne ainsi qu'une diminution de l'appétit avec retentissement rapide sur le poids. L'aspect des expectorations peut se modifier et la tolérance à l'effort être affectée. Ces épisodes sont susceptibles de survenir chez tous les patients. Globalement, leur incidence va croissant avec la progression de la maladie.

En fonction du stade de la maladie et de la présence ou non d'un contexte d'exacerbation, la séméiologie clinique peut être absente ou floride. Le tableau 3.1 récapitule quelques uns des principaux signes recherchés.

Tableau 3.1 *Principaux signes recherchés à l'examen clinique*

1. Evolution (statur)pondérale défavorable
 2. Hippocratisme digital
 3. Polypose nasale
 4. Déformation thoracique
 5. Anomalies de l'auscultation pulmonaire
 6. Signes de dyspnée (polypnée, tirage, cyanose)
- + Signes d'atteinte hépatique (hépatomégalie, splénomégalie, ictère ou subictère ...)
Signes de malnutrition
Diathèse allergique
Ballonnement abdominal, douleur à la palpation abdominale ...

Dans la mucoviscidose, l'atteinte respiratoire peut influencer l'évolution de la taille et, surtout, celle du poids. Ces données font l'objet d'un suivi attentif. Un hippocratisme digital est noté chez la plupart des enfants dès l'âge d'environ 6 ans. Ce signe n'est pas spécifique. Il reflète l'hyperplasie du lit capillaire sous-unguéal. Devant une plainte de toux chronique chez l'enfant, sa présence oriente le plus souvent vers un diagnostic de mucoviscidose. La visualisation au niveau nasal de polypes (issus des sinus) n'est pas rare. Ils peuvent entraver la respiration nasale.

Leur incidence est de l'ordre de 15-20 %, maximale entre 5 et 15 ans. Une déformation thoracique en rapport avec une hyperinflation chronique est souvent notée chez le grand enfant et chez l'adulte, avec augmentation du diamètre antéropostérieur du thorax et cyphose.

L'auscultation pulmonaire peut être normale, révéler la présence de râles (humides, localisés ou diffus, prédominant souvent au niveau des sommets, parfois accompagnés de sibilances), ou plaider en faveur de l'existence d'une complication (atélectasie, pneumothorax ...). D'aucune manière, la normalité de l'auscultation ne peut suffire à rassurer : elle n'exclut pas une atteinte significative de la fonction respiratoire.

La cyanose est tardive, assez mal détectée cliniquement. En cas de doute et lorsque l'atteinte fonctionnelle respiratoire est importante, le contrôle régulier, non-invasif, de la saturation transcutanée en oxygène par oxymétrie pulsée est proposé.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Ils sont indispensables pour le suivi et l'appréciation de l'évolution, dont découlent les propositions thérapeutiques. Certains d'entre eux sont pratiqués de manière systématique, à intervalles réguliers. C'est le cas des cultures de sécrétions respiratoires (au moins 4x/an et en cas d'exacerbation des symptômes), de la spirométrie (à chaque consultation dès l'âge d'environ 5 ans), du contrôle de l'image radiologique pulmonaire (au moins une fois par an, plus souvent si nécessaire).

• L'exploration fonctionnelle respiratoire

Son importance tient au peu de fiabilité de l'anamnèse et de l'examen clinique lorsqu'il s'agit, en « état stable », de détecter une évolution significativement défavorable et justiciable d'une adaptation du traitement. Elle permet en outre de documenter objectivement l'évolution pulmonaire au long cours et l'efficacité de mesures thérapeutiques (antibiothérapie lors d'une exacerbation des symptômes respiratoires ...).

Sur un plan théorique, les tests investiguant les petites voies aériennes sont les premiers perturbés. Le plus accessible est la mesure du DEMM (débit expiratoire maximal pour la portion moyenne de la capacité vitale). Mais cet indice est moins reproductible que d'autres paramètres spirométriques comme le VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) et la dispersion de ses valeurs normales est plus importante de telle sorte qu'en présence d'obstructions modérées, le DEMM

(exprimé en % de la valeur prédite) s'effondre rapidement et perd son utilité clinique. Parmi les paramètres auxquels donnent accès la spirométrie et la courbe débit-volume, c'est en pratique le VEMS qui constitue le point de repère le plus précieux. Ainsi par exemple, sa diminution d'au moins 10 % par rapport aux valeurs récentes constitue l'un des critères de diagnostic d'exacerbation respiratoire. A partir de l'âge de 5 ans, la plupart des enfants peuvent apprendre à effectuer correctement la manœuvre d'expiration forcée nécessaire. Le test est indolore, rapide, reproductible et peu coûteux. L'aspect qualitatif est important. Comme une hyperréactivité bronchique (parfois transitoire) est fréquente, il est contributif de tester l'effet d'un bronchodilatateur. Au niveau du laboratoire, une attention permanente vise par ailleurs à éviter tout risque d'infection croisée (circuits ouverts, matériel disponible, recours éventuel à des filtres antibactériens, désinfection rigoureuse, absence de contacts entre les patients).

D'autres tests peuvent être utiles, comme la détermination des volumes pulmonaires statiques et de la conductance spécifique des voies aériennes (en pléthysmographie).

L'oxymétrie pulsée permet une mesure indolore et rapide de la saturation transcutanée en oxygène. En présence d'une obstruction modérée ou sévère des voies aériennes, cette mesure peut faire partie des contrôles systématiques. Elle s'impose en cas d'exacerbation des symptômes respiratoires et est précieuse pour la surveillance de patients en difficulté, qu'ils aient ou non clairement besoin de l'administration de suppléments d'oxygène. Une valeur en état stable inférieure à 92 % et/ou la présence de plaintes suggestives amènent à rechercher une désaturation nocturne significative, par un enregistrement prolongé durant le sommeil. La technique est aussi utilisée au cours d'efforts, pour s'assurer que ceux-ci n'entraînent pas de désaturation dangereuse. La détermination des gaz du sang artériel est nécessaire lorsque l'indication d'une oxygénothérapie continue reste à préciser, ou si une évolution vers l'insuffisance respiratoire est suspectée (documentation d'une hypercapnie).

La tolérance à l'effort est évaluée simplement par un test de marche de 6 minutes avec mesure de la saturation. Les épreuves d'effort maximales sur tapis roulant ou bicyclette ergométrique peuvent en particulier aider à personnaliser un programme d'entraînement.

• L'évaluation radiologique de l'atteinte pulmonaire

Les clichés simples du thorax ne nécessitent plus aujourd'hui qu'une irradiation minime. Ils sont

vérifiés annuellement et lorsque l'évolution semble problématique, lors des phases d'exacerbation ou à l'occasion de complications (cf infra). Ils constituent un élément objectif d'évaluation et présentent un intérêt particulier en cas de doute chez le jeune enfant, incapable de pratiquer une spirométrie. Les lésions initiales sont un épaississement des parois bronchiques et des signes de distension thoracique. La présence d'impactions mucoïdes est plus spécifique (petites images nodulaires, observables jusqu'en périphérie et correspondant à la présence de sécrétions dans une bronche dilatée, prise en enfilade). Avec la progression de la maladie peuvent apparaître des zones d'atélectasie, des images de bronchectasies étendues, des condensations parenchymateuses. Divers systèmes de scores ont été proposés pour quantifier les anomalies observées. Ils sont surtout utiles en recherche, aidant à préciser l'atteinte respiratoire d'un groupe étudié.

La tomodynamométrie thoracique (CT Scann) est plus coûteuse et entraîne une irradiation plus importante. Elle nécessite en outre souvent une sédation chez le jeune enfant. Pour ces raisons, elle n'est pas un examen proposé systématiquement, même si les renseignements qu'elle fournit sont plus précis que ceux des clichés simples. Ses indications sont électives (bilan avant une éventuelle résection pulmonaire localisée ou une transplantation ...).

• Evaluation microbiologique

L'infection des voies aériennes joue un rôle crucial dans la progression de l'atteinte respiratoire, par le biais de la virulence des germes d'une part, mais également, d'une manière indirecte, par celui de la réaction inflammatoire de l'hôte qu'induit leur présence et qui peut elle-même se révéler délétère.

Une antibiothérapie appropriée joue sur les deux tableaux. Elle suppose la détection du ou des germes en cause. Les prélèvements sont réalisés à chaque consultation et lors des poussées aiguës d'infections.

Il s'agit si possible d'expectorations. A défaut, sont le plus souvent utilisés un frottis pharyngé ou le produit d'une aspiration pharyngée pratiqués à l'issue d'une séance de kinésithérapie (cf ch. 14).

Une motivation particulière et une compétence spécifique doivent animer le laboratoire de microbiologie : il s'agit de rechercher avec les milieux et protocoles d'identification adéquats tous les pathogènes significatifs dans cette affection (cf ch.14). La sensibilité des souches isolées aux principaux antibiotiques est ensuite testée.

Lorsqu'un *Pseudomonas aeruginosa* est mis en évidence, il est contributif que soit précisé son éventuel caractère mucoïde.

Souvent dans un ordre chronologique, les germes les plus classiquement retrouvés sont *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Burkholderia cepacia est particulièrement redouté. L'identification de ce germe est délicate et requiert une confirmation par un laboratoire expert dans ce domaine précis. En Belgique, le laboratoire de l'Université de Gand remplit actuellement cette fonction.

A la faveur sans doute de l'allongement de l'espérance de vie et/ou de politiques en matière d'antibiothérapie sont actuellement retrouvés avec une incidence croissante d'autres germes dont la pathogénicité n'est pas toujours clairement établie (*Stenotrophomonas maltophilia* et *Alcaligenes xylosoxidans* notamment).

Des moisissures comme *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus* sont souvent présentes au niveau des sécrétions respiratoires. A l'exception (pour ce dernier) du tableau d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique qui complique l'évolution de 5 à 10 % des patients (cf infra), elles n'entraînent, pense-t-on, le plus souvent pas de conséquences cliniques significatives. La situation peut être différente chez les patients transplantés.

TRAITEMENT DE L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Le tableau 3.2 reprend les principaux éléments du traitement du volet respiratoire de la mucoviscidose. Plusieurs aspects (*) en sont développés ailleurs, dans des chapitres spécifiques.

Tableau 3.2 *Volet respiratoire de la maladie : principaux traitements disponibles.*

- | | | |
|----|----------------------------------------------------------------|----------------|
| 1. | Antibiothérapie | * ₁ |
| 2. | Kinésithérapie respiratoire
(et activité sportive) | * ₂ |
| 3. | Vaccinations ea contre la grippe | |
| 4. | Fluidifiants : | |
| | - N acétylcystéine et mercapto
2 éthane sulfonate de sodium | (?) |
| | - DNase | |
| 5. | Bronchodilatateurs | |
| 6. | Anti-inflammatoires | |
| | - stéroïdes inhalés | |
| | - ibuprofène | (?) |
| 7. | Oxygénothérapie | * ₃ |
| 8. | Transplantation pulmonaire | * ₄ |

* 1: cf chapitre 14, 2: ch. 12 et 13, 3: ch. 8, 4: ch. 19

• Antibiothérapie

Même si ses modalités restent parfois discutées, il est clair qu'une antibiothérapie plus appropriée a contribué grandement à l'allongement de l'espérance de vie dans la mucoviscidose. Un chapitre entier lui est consacré (ch. 14). L'antibiothérapie peut être prolongée, parfois continue. Elle répond à des bases théoriques différentes de celles qui prévalent dans la population générale, ce qui peut être au début déconcertant pour les parents. L'administration se fait par voie orale, par voie intraveineuse ou par voie d'inhalation. Elle est presque toujours fort bien tolérée. Le bénéfice qu'elle apporte est sans commune mesure avec les désagréments souvent mineurs qu'elle peut entraîner. Contrairement à une idée communément répandue, elle n'interfère guère avec le développement des réactions immunitaires de l'organisme, largement dirigées contre les infections virales.

Un aspect spécifique, fort important, tient au souci de postposer autant que possible la colonisation chronique des poumons par *Pseudomonas aeruginosa* parce qu'elle influence le pronostic et complique la prise en charge. Les stratégies actuellement disponibles sont le plus souvent efficaces, à condition que la présence de ce germe ait été documentée précocement, à la faveur de contrôles bactériologiques systématiques, au moins trimestriels.

La raison en est que cette présence ne s'accompagne initialement souvent pas de modification sensible de la symptomatologie et que l'éradication de cette bactérie est habituellement illusoire après 6 mois.

• Kinésithérapie

Elle constitue un autre pilier du traitement symptomatique de l'atteinte pulmonaire (cf ch. 12). Une toilette bronchique régulière prévient ou limite l'encombrement des voies aériennes par des sécrétions trop visqueuses qui ont tendance à se surinfecter. Dans de nombreux centres, la kinésithérapie est proposée dès le diagnostic, une à deux fois par jour. Elle est intensifiée lorsque l'encombrement bronchique est plus important. Les techniques de drainage sont multiples. Certaines incluent l'utilisation d'un matériel spécifique (flutter ...) dont la désinfection doit être soignée.

Aucune de ces méthodes n'a fait la preuve d'une évidente supériorité par rapport aux autres.

Il est souhaitable que les parents soient tôt familiarisés avec une technique simple qui leur permette par exemple de se débrouiller ponctuellement ou d'assumer au besoin une séance supplémentaire.

Chez l'enfant plus âgé, les techniques autorisant une certaine autonomie du patient présentent un intérêt

particulier. Elles nécessitent un apprentissage mais également la poursuite d'une supervision régulière par un professionnel, faute de quoi les dérives sont inévitables.

Le rôle du kinésithérapeute ne se limite pas à la mobilisation et l'évacuation des sécrétions. Il comprend aussi l'encouragement d'activités sportives appréciées par le patient, l'entretien de la musculature notamment respiratoire, la prévention et le traitement de troubles de la statique thoraco-rachidienne, l'instauration et la surveillance de programmes de réentraînement à l'effort de patients plus malades.

Le choix d'un kinésithérapeute n'est pas anodin. Il se portera sur une personne consciencieuse (une séance correcte ne peut pas durer moins de 20 minutes) et disponible, prête à s'engager dans une relation enrichissante mais exigeante et prolongée, ce qui souligne l'importance du côté relationnel. Il est décent qu'elle travaille à un tarif conventionné. L'idéal est qu'elle soit réellement familière avec quelques techniques et puisse en adapter le choix en fonction de la situation du patient. Certaines familles ont retenu l'option de travailler en collaboration avec 2 voire 3 kinésithérapeutes, ce qui peut présenter des avantages pour chacun, en termes notamment de disponibilité, d'émulation positive, d'éventail des techniques. Les kinésithérapeutes des centres de référence sont à la disposition de leurs confrères pour faire face constructivement à tout problème spécifique.

• Vaccinations

Les enfants atteints de mucoviscidose doivent bénéficier du même calendrier de vaccination que les autres. Il est en outre fort important que le vaccin contre la grippe soit administré chaque année, dès le début du mois d'octobre si possible. Cette infection virale - que la vaccination permet le plus souvent de prévenir - peut en effet être responsable dans cette maladie d'une détérioration considérable, en partie parfois irréversible. Le vaccin est presque toujours bien toléré. Quelques patients, souvent parmi les plus malades, peuvent faire exception à cette règle et être amenés à y renoncer.

• Mucolytiques

En Belgique principalement, mais aussi dans plusieurs autres pays européens dont l'Allemagne, des substances comme le mercapto-2-éthane sulphonate de sodium (MISTABRON ®) ou la N-acétylcystéine (LYSOMUCIL ®) sont presque traditionnellement utilisées, par voie de nébulisation. Elles ont le potentiel de rompre des ponts disulfures et de dépolymériser ainsi les glycoprotéines du mucus.

Leur efficacité reste assez mal documentée et force est de constater qu'elles ne sont pas prescrites en Amérique du Nord. Elles sont parfois irritantes en cas d'hyperréactivité bronchique (souvent présente, au moins transitoirement dans la mucoviscidose). L'administration concomitante d'un bronchodilatateur peut limiter cet inconvénient.

Lorsque les sécrétions sont purulentes, leur viscosité est en bonne partie liée à la présence de quantités considérables d'ADN en provenance de globules blancs détruits. Obtenue par génie génétique, la DNase recombinante (PULMOZYME®) est un enzyme capable de fragmenter cet ADN, avec pour résultat une fluidification des sécrétions. Dans plusieurs études, son administration par voie d'inhalation pendant plus d'un mois a entraîné une amélioration significative du VEMS par rapport au placebo, de l'ordre de 6 %.

Des études plus prolongées confirment globalement un déclin moins rapide du VEMS chez les patients traités ainsi qu'un bénéfice modeste en termes de diminution de la fréquence des hospitalisations. Tous les patients cependant ne bénéficient pas de cette médication - par ailleurs bien tolérée - dont l'effet éventuel doit donc être documenté par un suivi fonctionnel, au cours notamment d'une période d'essai. Le coût du traitement est élevé, de l'ordre chez nous de 900 FB/jour. Son remboursement est soumis à des conditions légales qui évoluent en même temps que se précise l'intérêt de cette médication à divers stades d'évolution de la maladie. Le PULMOZYME® est administré une seule fois par jour. Il ne peut être mélangé à aucun autre produit. Son administration n'est adéquate que par l'intermédiaire de certains nébulisateurs.

• Bronchodilatateurs par voie d'inhalation.

Une hyperréactivité bronchique est observée avec une fréquence particulière dans la mucoviscidose. Elle est en partie aspécifique, liée à l'inflammation chronique des voies aériennes, et souvent transitoire, fluctuante dans le temps. Il est contributif de la rechercher lors des contrôles spirométriques, en vérifiant l'effet d'un bronchodilatateur comme le salbutamol (VENTOLIN®), le bromure d'ipratropium (ATROVENT®) ou la combinaison des deux (COMBIVENT®). Sa présence justifie un recours aux bronchodilatateurs, voire chez certains, la mise en route d'un traitement de fond par stéroïdes inhalés.

L'administration par voie de nébulisation d'un bronchodilatateur est souvent proposée, avant la kinésithérapie en particulier. Un possible effet favorable des β_2 -mimétiques sur la clearance ciliaire a été évoqué. Un autre intérêt de ces médications est

de contrecarrer, le cas échéant, la bronchoconstriction que peut induire chez certains patients la nébulisation de substances comme les mucolytiques ou la colistine.

• Les anti-inflammatoires

Avec l'infection, l'inflammation joue un rôle important dans la progression des lésions pulmonaires, ce qui explique l'intérêt suscité par l'utilisation d'anti-inflammatoires comme axe thérapeutique complémentaire. Actuellement encore assez théorique, cette approche reste prometteuse.

L'administration très prolongée de dérivés de la cortisone par voie orale a été étudiée en Amérique du Nord. Elle influençait favorablement l'évolution pulmonaire mais était responsable d'effets secondaires inacceptables qui l'ont fait abandonner.

Une corticothérapie inhalée est beaucoup mieux tolérée mais n'a jusqu'ici pas fait la preuve de son efficacité dans ce contexte.

L'ibuprofène (BRUFEN®) est un anti-inflammatoire non stéroïdien dont l'usage prolongé à hautes doses est apparu dans une étude nord-américaine capable de ralentir significativement le déclin de la fonction respiratoire chez des patients dont l'atteinte pulmonaire était légère. Dans l'attente d'autres études le confirmant et en raison d'effets secondaires possibles au niveau digestif et rénal notamment, son utilisation en routine et à long terme ne peut être recommandée actuellement.

• Oxygénothérapie de longue durée

Par assimilation aux résultats obtenus dans la bronchopneumopathie chronique obstructive de l'adulte, une administration prolongée d'oxygène est proposée dans la mucoviscidose lorsqu'il existe une hypoxémie importante à l'éveil, à l'effort ou durant le sommeil. Les modalités en sont variables, compatibles avec le maintien d'une activité ambulatoire. Parmi les bénéfices escomptés figurent un sommeil de meilleure qualité, le maintien d'une certaine activité physique, le soulagement de plaintes en rapport avec le manque d'oxygénation, comme la dyspnée.

• Transplantation pulmonaire

En cas d'insuffisance respiratoire terminale, elle reste la proposition ultime. Ses indications, résultats et limites sont abordés plus loin (ch.19).

• Divers

- Ventilation non invasive

Cette technique de ventilation au masque nasal permet de traiter, sur une courte durée, des épisodes

d'insuffisance respiratoire aiguë. Elle est parfois proposée à plus long terme chez des sujets dans l'attente d'une transplantation pulmonaire.

- Ventilation mécanique

Ses indications restent rares, réservées aux interventions chirurgicales sous anesthésie générale et aux événements intercurrents graves mais réversibles à court terme. Elle est dénuée de sens au stade de l'insuffisance respiratoire terminale sans perspective de transplantation.

- L'administration de médicaments par voie de nébulisation nécessite un matériel qui doit être nettoyé, désinfecté et séché avec soin (cf annexe C). Faut de quoi son usage implique un risque peut-être faible mais bien réel (et donc à prendre en compte) de contamination des voies aériennes.

- Il est surprenant de noter l'absence presque totale de données quant au timing optimal des nébulisations par rapport aux séances de kinésithérapie, y compris pour une médication aussi onéreuse que la DNase. Les résultats d'une récente enquête auprès de 54 centres pour la plupart européens reflètent la grande diversité des attitudes. Les bronchodilatateurs et les mucolytiques classiques sont le plus souvent administrés avant la kinésithérapie, les antibiotiques après, la DNase presque aussi souvent après qu'avant ...

COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

Le tableau 3.3 reprend la plupart d'entre elles.

Tableau 3.3 Principales complications de l'atteinte respiratoire

1. Pansinusite chronique
2. Polyposse nasale
3. Aspergillose bronchopulmonaire allergique
4. Ostéoarthropathie
5. Atélectasie
6. Pneumothorax
7. Hémoptysie
8. Coeur pulmonaire chronique
9. Insuffisance respiratoire

• Une pansinusite chronique fait presque toujours partie du tableau de la mucoviscidose. Elle est souvent asymptomatique mais ce n'est pas toujours le cas. La polyposse nasale est une complication évocatrice, observée surtout chez le grand enfant et l'adolescent. Ces aspects ORL sont discutés plus loin

(ch.6). En dépit des progrès de la chirurgie, beaucoup plaident pour une approche généralement prudente, plutôt conservatrice, en raison surtout de récidives presque inéluctables.

• L'aspergillose bronchopulmonaire allergique est une complication classique, elle aussi évocatrice. Elle affecterait chaque année chez nous au moins 5 % des patients. Elle est recherchée systématiquement lors de bilans annuels et certainement en cas de détérioration de l'état respiratoire. Les arguments qui mènent à ce diagnostic sont d'ordre clinique (évolution vers un « asthme incontrôlable »), radiologique (apparition d'infiltrats nouveaux) et biologiques. Ces derniers peuvent inclure une éosinophilie sanguine, une réaction cutanée immédiate à l'aspergillus, un taux sérique d'IgE élevé (souvent supérieur à 1000 ou en tout cas 500 U/ml) voire seulement en augmentation d'un facteur au moins égal à 4, un Rast spécifique pour l'aspergillus fortement positif, la présence de précipitines contre l'aspergillus, celle éventuelle - peu spécifique cependant - d'aspergillus au niveau des expectorations, l'observation de fragments brunâtres dans les crachats.

Il s'agit d'un diagnostic important parce qu'il impose une administration transitoire - salvatrice - de corticoïdes par voie générale. Un antimycotique, l'itraconazole (SPORANOX ®), est aujourd'hui adjoint au traitement.

Ce diagnostic est loin d'être toujours simple : le tableau est rarement univoque et il n'y a pas d'unanimité quant à l'importance relative des différents critères biologiques.

• Documentée par la radiographie, une atélectasie lobaire ou segmentaire peut compliquer l'évolution. Elle est parfois associée à une aspergillose bronchopulmonaire allergique. Si la lésion est d'apparition récente et concerne un territoire jusque là peu atteint, une obstruction localisée des bronches afférentes par des sécrétions épaisses est probable. Elle nécessite une intensification du traitement médical avec antibiothérapie et kinésithérapie ciblée. Une endoscopie (avec instillation locale de DNase ?) est parfois utile. S'il s'agit par contre de l'évolution d'un territoire largement détruit, sa récupération est illusoire. Lorsqu'il s'avère source d'ennuis récurrents et que le reste du poumon est relativement épargné, sa résection chirurgicale peut devoir être considérée.

• Pneumothorax, hémoptysies, et surtout évolution vers un coeur pulmonaire chronique ou insuffisance respiratoire sont des complications plus tardives, discutées dans le chapitre 8, consacré à des aspects plus spécifiques de la maladie chez l'adulte.

- Le tableau 3.4 rappelle un diagnostic différentiel de circonstances à évoquer devant une évolution inhabituellement défavorable sur le plan respiratoire.

Tableau 3.4 *Principaux facteurs à considérer devant une évolution inhabituellement défavorable*

1. Acquisition d'un pathogène nouveau (ea *Burkholderia cepacia* ...)
2. Diabète débutant
3. Aspergillose bronchopulmonaire allergique
4. Reflux gastro-oesophagien
5. Mycobactérie (atypique ou BK)
6. Défaut de compliance

DE L'IMPORTANCE DES TOUTES PREMIERES ANNEES

Le tableau 3.5 détaille quelques unes des particularités du suivi au cours des toutes premières années. Il a pour objet d'en souligner l'importance. A cet âge, les consultations sont souvent plus rapprochées.

Tableau 3.5 *Particularités du suivi du nourrisson*

1. Efficacité de la kinésithérapie moins étudiée
2. Efficacité des bronchodilatateurs moins bien établie
3. Sécrétions respiratoires moins accessibles
4. Limites de l'exploration fonctionnelle
5. Importance pour l'ancrage de la compliance au traitement

Chez le nourrisson, les limites de l'examen clinique sont bien connues : une condensation pulmonaire même étendue peut plus facilement échapper à l'auscultation.

S'y ajoute l'absence à cet âge d'expectorations mais aussi de test fonctionnel réellement comparable par la reproductibilité, l'innocuité, ou la valeur clinique à une spirométrie avec étude de la courbe débit-volume chez l'enfant plus âgé.

En cas de doute, le contrôle de l'image radiologique pulmonaire revêt ici un intérêt particulier. Sur le plan clinique, l'évolution pondérale fournit de précieux points de repère.

C'est en outre au cours des premières années de vie qu'est observé chez tous les enfants le plus grand nombre d'infections respiratoires. Leur étiologie est au départ presque toujours virale mais dans la mucoviscidose, les infections virales préparent le terrain pour l'invasion des bactéries. Leur fréquence est maximale au cours de l'année qui suit l'entrée dans une crèche. Postposer si c'est possible la fréquentation de la crèche (et lui préférer une prise en charge par une gardienne n'ayant au plus qu'un ou deux autres enfants sous sa surveillance) peut être utile : les infections virales seront souvent mieux réparties au cours des premières années.

Le tabagisme ambiant - et notamment celui de la maman - est un autre facteur d'environnement important. Il est évidemment à décourager : chez tous les jeunes enfants, il favorise et aggrave les problèmes respiratoires d'ordre infectieux et asthmatique en particulier.

Les premières années sont aussi essentielles pour ancrer la régularité du traitement. Lorsque le diagnostic a été posé devant des symptômes, la mise en route de ce traitement entraîne habituellement une amélioration spectaculaire de l'état de l'enfant et chaque parent y puise courage et réassurance. L'occasion est précieuse de discuter régulièrement les éléments d'un traitement qui doit être bien compris et assimilé. Le bénéfice à long terme fait peu de doute : une kinésithérapie quotidienne dès le moment du diagnostic restera plus tard mieux intégrée au fonctionnement familial. *A contrario*, on sait comme il est difficile et parfois presque illusoire de proposer un tel traitement à un adolescent qui n'en aurait que peu bénéficié jusque là et dont la situation se dégraderait.

CONCLUSION

Il est important de reconnaître les spécificités de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose afin d'assurer une prise en charge précoce et adéquate, même chez les patients peu symptomatiques. Tout doit être mis en œuvre pour favoriser un drainage correct des voies aériennes, dépister tôt toute primo-infection par *Pseudomonas aeruginosa*, proposer en temps utile une antibiothérapie appropriée.

REFERENCES

- Borsje P, de Jongste JC, Mouton JW, Tiddens HA. Aerosol therapy in cystic fibrosis : a survey of 54 CF centers. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30: 368-76.
- Cunningham S, Madge SL, Dinwiddie R. Survey of criteria used to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:89 (letter).
- Desmond K, Schwenk W, Thomas E et al. Immediate and long-term effects of chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1983; 103:538-42.
- Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 3-8.
- Duivestijn YCM, Brand PLP. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* . 1999; 38-41.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332: 848-54.
- Marchant JL, Warner JE, Bush A. Rise in total IgE as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 1994; 49: 1002-5.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1998; 335: 179-88.
- Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ et al. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am Rev Respir Dis.* . 1990; 141 : 914-21.
- Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J. et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2001 ; 139 : 359-365.
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 756.62.
- Wall MA, LaGessee PC, Istvan JA. The « worth » of routine spirometry in a cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25:231-7.
-