



Reçu le :
31 janvier 2014
Accepté le :
21 mars 2014
Disponible en ligne
10 mai 2014

Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose

National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis

I. Sermet-Gaudelus^{a,*,b}, L. Couderc^c, S. Vrielynck^d, J. Brouard^{e,f}, L. Weiss^g, N. Wizla^h, C. Llerenaⁱ, M. Lebourgeois^a, C. Bailly^a, A. Dirou^j, M. Renouil^k, M.-L. Dalphin^l, G. Rault^l, A. Muncck^{m,n}, M. Roussey^{n,o}, au nom du Groupe de travail dépistage de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose¹

^a Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, service de pneumo-allergologie pédiatrique, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75730 Paris cedex 15, France

^b Inserm 1151, 96, rue Didot, CS 61431, 75015 Paris, France

^c Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France

^d Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Femmes-Mères-Enfants, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France

^e Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^f EA 4655 U2RM, université Caen – Basse-Normandie, 14032 Caen, France

^g Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital de Haute-pierre, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

^h Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Jeanne-de-Flandre, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

ⁱ Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital de la Tronche, boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble, France

^j Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, centre de Perharidy, Presqu'île de Perharidy, 29684 Roscoff, France

^k Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, groupe hospitalier Sud-Réunion, BP 350, 97448 Saint-Pierre, France

^l Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

^m Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

ⁿ Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), 38, rue Cauchy, 75015 Paris, France

^o Centre de références et de compétence de la mucoviscidose, hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie, BP 90327, 35203 Rennes, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

* Auteur correspondant.

e-mail : isabelle.sermet@nck.aphp.fr (I. Sermet-Gaudelus).

¹ Groupe « dépistage néonatal » de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) : Céline Bailly-Botuha, CRCM, hôpital Necker, Paris ; Jacques Brouard, CRCM, hôpital Côte-de-Nacre, Caen ; Laure Couderc, CRCM, hôpital Charles-Nicolle, Rouen ; Marie Laure Dalphin, CRCM, hôpital Saint-Jacques, Besançon ; Anne Dirou-Prigent, CRCM, centre de Perharidy, Roscoff ; Emmanuelle Girodon, service de biochimie génétique, hôpital Cochin, Paris ; Marcel Guillot, CRCM, hôpital Robert-Bisson, Lisieux ; Muriel Lebourgeois, CRCM, hôpital Robert-Debré, Paris ; Pascal Leroux, CRCM, hôpital Flaubert, Le Havre ; Cathy Llerena, CRCM, hôpital de la Tronche, Grenoble ; Guy-André Loeuille, CRCM, centre hospitalier, Dunkerque ; Valérie Moisan-Petit, CRCM, hôpital Prosper-Chubert, Vannes ; Ludovic Moreau, CRCM, hôpital de l'Archet, Nice ; Anne Muncck, CRCM, hôpital Robert-Debré, Paris ; Anne Thao Nguyen-Khoa, service de biochimie, hôpital Necker, Paris ; Jean Louis Pérignon, CRCM, hôpital Necker, Paris ; Michel Renouil, CRCM, centre hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre ; Gilles Rault, CRCM, centre de Perharidy, Roscoff ; Michel Roussey, CRCM, hôpital Sud, Rennes ; Jacques Sarles, CRCM, hôpital de la Timone, Marseille ; Isabelle Sermet-Gaudelus, CRCM, hôpital Necker, Paris ; Véronique Storni, CRCM, centre de Perharidy, Roscoff ; Dominique Turck, CRCM, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille ; Stéphanie Vrielynck, CRCM, hôpital Mère-Enfants, Bron ; Laurence Weiss, CRCM, hôpital de Haute-pierre, Strasbourg ; Nathalie Wizla, CRCM, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.03.014> Archives de Pédiatrie 2014;21:654-662
0929-693X/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

These guidelines aim to standardize the care of infants diagnosed with a typical form of cystic fibrosis (CF) at neonatal screening. They have been implemented by the National Working Group for Neonatal Screening of the French Federation for CF and have been validated using the Delphi methodology by a large group of clinicians involved in the care of CF infants. These guidelines encompass management and organization of care at diagnosis and describe nutritional, digestive, and respiratory monitoring and treatment during the first 2 years of life.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives graves dans la population caucasienne. Elle est classiquement définie par l'association d'une bronchopathie obstructive chronique, d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'une augmentation de la concentration en ion chlorure (Cl^-) dans la sueur au-delà de 60 millimoles (mM) par litre [1]. La généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose depuis 2002 permet désormais un nouveau scénario diagnostique car la maladie est détectée chez des sujets pour la plupart encore asymptomatiques. Une prise en charge précoce est alors instaurée dans le but de limiter et/ou de retarder l'apparition de séquelles irréversibles. Des études longitudinales ont en effet montré qu'une prise en charge dès la période néonatale était associée à une amélioration de la survie et à un meilleur pronostic respiratoire et nutritionnel à long terme [2].

Le groupe de travail « Dépistage néonatal de la mucoviscidose » de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) est composé de cliniciens, biologistes et généticiens. Un des objectifs de ce groupe est d'harmoniser le suivi des nourrissons atteints de mucoviscidose. Ce document rapporte les recommandations établies par le groupe de travail pour la prise en charge des nourrissons de moins de 2 ans, atteints de mucoviscidose et diagnostiqués par dépistage néonatal. Ces recommandations ne concernent que les enfants atteints de formes typiques, c'est-à-dire porteurs de 2 mutations pathogènes sur chaque allèle du gène *CFTR* ou ayant un Cl^- sudoral supérieur à 60 mM/L [3]. Elles ont été validées selon la méthodologie Delphi par des pédiatres impliqués dans le suivi au quotidien dans les CRCM. Seules les recommandations validées par au moins 90 % des experts sollicités ont été acceptées [4]. Dans

Résumé

Ces recommandations sont destinées à harmoniser les procédures concernant la prise en charge des nourrissons de moins de 2 ans atteints de formes typiques de mucoviscidose et diagnostiqués par dépistage néonatal. Elles ont été élaborées par le Groupe de travail « dépistage néonatal de la mucoviscidose » de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) et validées selon la méthodologie Delphi par des pédiatres impliqués dans le suivi au quotidien de ces nourrissons. Elles concernent la prise en charge au moment du diagnostic à la fois sur le plan de l'organisation des soins que du bilan initial et définissent le cadre du suivi du nourrisson dépisté au plan nutritionnel, digestif et respiratoire pendant les 2 premières années de vie.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

le cas contraire, elles ont été reformulées en fonction des suggestions et représentées au quorum d'experts pour validation. Ce texte rapporte ces recommandations (*tableau 1*) et présente les principaux arguments de la littérature et des experts ayant conduit à leur élaboration. Dans un souci de facilité de lecture, les recommandations sont présentées par thème et non forcément dans l'ordre de la numérotation dans le *tableau 1*.

2. Recommandations générales

Les nourrissons atteints de mucoviscidose doivent bénéficier d'une prise en charge dans un CRCM pédiatrique ou mixte (recommandation 1). L'annonce du diagnostic est une étape déterminante à partir de laquelle va se construire la relation de confiance entre le nourrisson, sa famille et l'équipe soignante. Il est important de faciliter les échanges grâce à l'écoute et la disponibilité de l'équipe hospitalière. Cette annonce inaugure un parcours de soins consensuel (recommandations 3-5) [5].

Le calendrier de suivi clinique au CRCM repose sur une fréquence minimale de 1 fois par mois les 6 premiers mois, tous les 2 mois jusqu'à un an, puis tous les 3 mois (recommandation 2). Ce calendrier n'a cependant pas été consensuel parmi les experts ce qui reflète probablement l'hétérogénéité de la symptomatologie pendant les 2 premières années de vie. Néanmoins, le groupe de travail a estimé que ces consultations rapprochées initiales étaient primordiales car elles permettent d'adapter la stratégie thérapeutique en fonction de l'atteinte pulmonaire et de la colonisation bactérienne, de surveiller l'état nutritionnel, de donner des conseils sur l'alimentation, d'apporter un soutien psychologique et de poursuivre l'éducation thérapeutique (ETP).

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé, l'ETP doit débiter dès les premières consultations [6].

Tableau I**Recommandations pour la prise en charge du nourrisson dépisté de moins de 2 ans atteint de mucoviscidose de forme classique.****Recommandations générales**

- 1 Les nourrissons atteints de mucoviscidose doivent être pris en charge dans un centre de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) pédiatrique ou mixte
- 2 La fréquence minimale des consultations au CRCM est de 1 fois par mois les 6 premiers mois, tous les 2 mois jusqu'à un an, puis tous les 3 mois
- 3 Les professionnels des CRCM doivent être joignables les jours et heures ouvrables. En dehors de ces horaires, une procédure doit être mise en place afin d'assurer la continuité des soins
- 4 Des mesures d'hygiène doivent être mises en place pour éviter les infections croisées
- 5 Dès le diagnostic, les professionnels du CRCM prennent contact avec les professionnels libéraux qui assureront le suivi ambulatoire (médecin, kinésithérapeute...)
- 6 Le calendrier vaccinal doit être appliqué selon les recommandations annuelles du Conseil supérieur de l'hygiène. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée comme pour les autres nourrissons. La vaccination contre la varicelle peut être proposée
- 7 Les parents des nourrissons atteints de mucoviscidose doivent être adressés en consultation de génétique
- 8 Il est recommandé de réaliser un test de la sueur chez les membres de la fratrie^a
- 9 Il est souhaitable que l'éducation thérapeutique fasse partie de la prise en charge des parents

Prises en charge nutritionnelle et digestive*Surveillance et évaluation*

- 10 Le poids, la taille et le périmètre crânien doivent être mesurés à chaque consultation et transcrits sur les courbes de croissance
- 11 À 6 mois, l'objectif de croissance pondérale est le rattrapage du percentile^b du poids de naissance
- 12 À 2 ans, l'objectif de croissance staturale est d'atteindre le percentile de la taille cible^c
- 13 À 2 ans, l'objectif de croissance pondérale est le 50^e percentile du poids idéal pour la taille
- 14 L'enquête diététique doit être réalisée au minimum lors de l'évaluation initiale, à 6 mois, 1 an et 2 ans
- 15 Dès le diagnostic, la fonction pancréatique doit être évaluée cliniquement et par le dosage de l'élastase fécale au minimum
- 16 Si l'élastase est normale, il est recommandé de la contrôler à 6 mois, 1 an, 2 ans, et en cas de mauvaise croissance pondérale ou de tout signe évocateur d'insuffisance pancréatique exocrine

Prise en charge systématique

- 17 L'allaitement est encouragé
- 18 L'alimentation avec une préparation pour nourrissons est recommandée en l'absence d'allaitement
- 19 Les hydrolysats de protéines de lait de vache restent indiqués chez les nourrissons ayant des risques de malabsorption, notamment grêle court et cholestase, et en cas d'allergie aux protéines du lait de vache. Ils peuvent aussi être utilisés en cas de dénutrition sévère
- 20 Les ingesta permettant d'assurer les objectifs de croissance staturo-pondérale (voir recommandation 11–13) peuvent atteindre 150 % des apports caloriques journaliers recommandés pour l'âge dans la population générale
- 21 La diversification alimentaire est effectuée entre 4 et 6 mois de vie
- 22 La supplémentation sodée est systématique, tout particulièrement en cas d'allaitement
- 23 L'apport sodé doit être adapté en fonction de la natriurèse (viser un rapport Na/K > 1 et/ou Na/créatinine urinaire compris entre 17 et 52). Il doit être augmenté en cas de forte chaleur^d et dans toutes les circonstances qui favorisent la perte de sel (diarrhée, fièvre, iléostomie...)
- 24 L'apport sodé total recommandé (alimentation et supplémentation) est de l'ordre de 5 mEq/kg par jour
- 25 Les extraits pancréatiques doivent être débutés dès le diagnostic en cas de symptômes cliniques d'insuffisance pancréatique exocrine avant même les résultats du dosage de l'élastase
- 26 Tout nourrisson présentant une insuffisance pancréatique exocrine doit prendre des extraits pancréatiques à chaque repas. On peut proposer, comme posologie initiale, 2000 UI lipase pour 100 mL de lait. Elle est adaptée en cas de persistance des symptômes de maldigestion
- 27 La dose maximale de lipase recommandée est de 10 000 UI lipase/kg par jour

Traitement symptomatique

- 28 En cas de persistance de symptômes d'insuffisance pancréatique malgré une posologie de 10 000 UI/kg par jour de lipase, il est nécessaire d'évaluer l'observance, les modalités de conservation et d'administration des extraits pancréatiques, et il est recommandé de confirmer la maldigestion grasseuse résiduelle par un dosage des graisses dans les selles
- 29 En cas de mauvaise croissance staturo-pondérale malgré une opothérapie pancréatique substitutive adaptée, une évaluation est nécessaire, comportant notamment une enquête diététique, la recherche d'une carence sodée et d'autres étiologies de malabsorption
- 30 En cas de persistance des symptômes d'insuffisance pancréatique exocrine malgré une posologie maximale de 10 000 UI/kg par jour et en l'absence d'autre étiologie, l'administration d'antisécrétoires gastriques (inhibiteurs de la pompe à protons) peut être envisagée. Dans des circonstances exceptionnelles, on peut être amené à augmenter les doses d'extraits pancréatiques au-delà de 10 000 UI/kg par jour
- 31 Chez les nourrissons dont la croissance staturo-pondérale s'avère insuffisante, une alimentation hypercalorique doit être proposée et si besoin une alimentation entérale

Tableau I (Suite)

Prises en charge nutritionnelle et digestive	
32	La posologie initiale minimale de vitamine A recommandée est de 1500 UI/j ^e
33	La posologie initiale minimale de vitamine D recommandée est de 800 UI/j. Il est préférable d'administrer la vitamine D sous forme de vitamine D ₃
34	La posologie initiale minimale de vitamine E recommandée est de 40 à 50 U/J (soit 27 à 35 mg) avant 1 an et de 100 UI/j (soit 70 mg) au-delà ^e
35	L'administration de vitamine K est recommandée chez tous les nourrissons. Il n'y a pas d'étude validant la posologie. La posologie initiale de vitamine K recommandée est de 4 à 10 mg/semaine ^b
36	Il n'y a pas d'étude permettant de recommander l'administration systématique d'oligo-éléments
37	En cas de reflux gastro-œsophagien clinique, un traitement anti-reflux gastro-œsophagien et une prise en charge diététique doivent être mis en place. En cas d'échec et/ou de symptômes respiratoires à répétition, la réalisation d'une pH-métrie sera discutée

Recommandations pour la prise en charge pulmonaire

Évaluation et surveillance

38	L'appareil respiratoire doit faire l'objet d'un examen clinique à chaque visite
39	L'analyse bactériologique de la flore bronchique est réalisée à chaque consultation lors d'une séance de kinésithérapie soit sur les sécrétions bronchiques (extériorisées ou obtenues par aspiration pharyngée) soit sur l'écouvillonnage pharyngé
40	Toute anomalie de l'examen clinique respiratoire justifie la réalisation d'un examen bactériologique de la flore bronchique et doit faire discuter la mise en place d'une antibiothérapie adaptée aux germes isolés
41	La radiographie thoracique de face est réalisée lors de l'évaluation initiale, à 1 an et 2 ans, et si besoin en cas d'anomalie clinique, selon l'appréciation du médecin
42	La réalisation d'un scanner thoracique peut compléter le bilan en cas d'anomalie clinique ou radiologique
43	La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires pendant la première année de vie est fonction de l'expertise locale

Traitement respiratoire systématique

44	La kinésithérapie respiratoire systématique est recommandée dès le diagnostic
45	La fréquence des séances de kinésithérapie est fonction de l'état clinique de l'enfant. Une prise en charge régulière est recommandée même chez l'enfant asymptomatique
46	La vaccination antigrippale est recommandée dès le 6 ^e mois de vie. Il est recommandé d'y associer la vaccination de l'entourage familial
47	Il n'y a pas d'étude validant la recommandation du palivizumab chez le nourrisson atteint de mucoviscidose. Néanmoins, il peut être discuté chez l'enfant de moins de 6 mois au début de la période épidémique
48	Il n'y a pas de recommandations concernant l'antibioprophylaxie anti-staphylococcique

Traitement respiratoire symptomatique

49	Il n'y a pas de recommandation concernant le traitement de la colonisation ^f par staphylocoque sensible à la méthicilline
50	L'infection ^g par staphylocoque sensible à la méthicilline doit être traitée par antibiothérapie adaptée
51	En cas d'isolement d'un staphylocoque résistant à la méthicilline, un traitement visant l'éradication est recommandé
52	L'isolement de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> justifie une antibiothérapie systématique visant l'éradication, même si le nourrisson est asymptomatique
53	Le traitement de la colonisation par <i>P. aeruginosa</i> peut comporter en première intention un antibiotique inhalé, éventuellement associée à la ciprofloxacine par voie orale
54	En cas de persistance de <i>P. aeruginosa</i> après le traitement de première intention, un traitement antibiotique par voie veineuse est envisagé
55	En cas de signes cliniques sévères, le traitement de référence de l'infection bronchique par <i>P. aeruginosa</i> reste l'antibiothérapie par voie veineuse.
56	Pour le traitement de la colonisation bronchique par d'autres germes que <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>P. aeruginosa</i> , il n'y a pas de consensus
57	Un prélèvement bronchique protégé par endoscopie ou lavage broncho-alvéolaire est envisagé en cas d'exacerbation bronchique ne répondant pas à une antibiothérapie adaptée aux germes isolés dans les sécrétions bronchiques
58	En l'absence d'amélioration clinique, malgré une antibiothérapie adaptée, des causes non infectieuses doivent être recherchées, notamment un reflux gastro-œsophagien, un asthme et une cause ORL

^a Munck A, Houssin E, Roussey M. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J Pediatr* 2009;155(6):928–30.e1.

^b Percentile : le percentile correspond au pourcentage d'enfants de la population générale du même âge qui atteignent une valeur inférieure ou égale à la valeur mesurée pour l'individu. Si la taille d'un individu est au 25^e percentile, cela veut dire que 25 % des enfants de même âge, sexe et ethnie sont de même taille ou plus petit que lui, et que 75 % sont plus grands.

^c Taille cible : moyenne de la taille des 2 parents plus 6,5 cm pour les garçons, moins 6,5 cm pour les filles.

^d http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_recommandations_canicule_pdf.

^e Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1(2):51–75.

^f Colonisation par staphylocoque sensible à la méthicilline (SAMS) : isolement de SAMS par écouvillonnage pharyngé ou aspiration pharyngée de sécrétions bronchiques chez un enfant asymptomatique sur le plan respiratoire.

^g Infection par staphylocoque sensible à la méthicilline (SAMS) : isolement de SAMS par écouvillonnage pharyngé ou aspiration pharyngée de sécrétions bronchiques chez un enfant présentant une exacerbation respiratoire aiguë (ou des symptômes respiratoires).

Néanmoins, l'application de cette recommandation est à moduler en fonction des ressources locales (recommandation 9). Un référentiel de compétences pour les parents d'enfants de 0 à 4 ans est disponible auprès du centre de référence maladies rares pour la mucoviscidose de Nantes [7].

La réalisation d'un test de la sueur pour tous les membres de la fratrie est justifiée, même s'ils sont asymptomatiques (recommandation 8). Cette recommandation s'appuie sur l'étude réalisée par l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant qui a rapporté un diagnostic de mucoviscidose classique ou équivoque au décours du dépistage néonatal d'un premier membre dans la fratrie pour près de 9 % des familles [8]. Cette forte prévalence pourrait néanmoins diminuer avec la généralisation du dépistage. La réalisation d'un test génétique à la recherche des mutations du gène *CFTR* chez les mineurs asymptomatiques est contraire à la loi [9].

3. Vaccinations

Les nourrissons atteints de mucoviscidose doivent être vaccinés selon le calendrier actualisé et validé par le Haut Conseil de la santé publique (recommandation 6) [10]. Ce point est à souligner car plusieurs études rapportent des défaillances dans le respect du calendrier vaccinal chez ces patients [11]. Il n'existe pas de contre-indications vaccinales spécifiques chez les enfants atteints de mucoviscidose. Le groupe de travail rappelle que, à l'instar des autres nourrissons, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée et que les parents et grands-parents doivent faire une injection de rappel contre la coqueluche.

La vaccination contre la varicelle peut être proposée dès la première année de vie [12]. Cette indication a été largement débattue par les experts. Elle repose principalement sur l'expérience de cas cliniques d'atteinte pulmonaire avec séquelle sévère rapportés par plusieurs équipes [13]. La recommandation de vaccination contre l'hépatite A initialement proposée par le groupe de travail a été supprimée du fait de nombreux commentaires des experts. Néanmoins le groupe de travail estime que la vaccination contre l'hépatite A est justifiée à partir de 1 an chez le nourrisson atteint de mucoviscidose potentiellement à risque d'hépatopathie chronique [14]. Elle est indispensable chez les enfants voyageant dans les pays à risque.

Il existe des recommandations particulières concernant le vaccin antigrippal pour les patients atteints d'affections broncho-pulmonaires ou hépatiques chroniques [12]. Cette recommandation s'applique à la mucoviscidose (recommandation 46). Elle vise à prévenir des aggravations respiratoires et la potentialisation de primo-colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* par l'épisode grippal. Le vaccin antigrippal peut être injecté au nourrisson dès l'âge de 6 mois. Avant cette date, la prévention doit se faire uniquement par la

vaccination de l'entourage familial. Lors de la primo-vaccination d'un nourrisson, deux injections d'une demi-dose (0,25 mL) de vaccin à un mois d'intervalle sont nécessaires pour obtenir une réponse immunitaire suffisante. Lors du rappel annuel, une seule injection semble suffisante. La vaccination de l'entourage familial doit compléter cette prévention.

4. Évaluation et prise en charge nutritionnelle

L'état nutritionnel à 2 ans est un facteur pronostique majeur de l'atteinte respiratoire à 6 ans [15]. En particulier, un rattrapage précoce du Z-score du poids de naissance au cours des 2 premières années de vie est associé à un meilleur état respiratoire et des performances cognitives supérieures à l'âge de 6 ans, indépendamment de l'infection bronchique [16-18]. Assurer un état nutritionnel optimal le plus précocement possible est donc un objectif majeur et encore non atteint de la prise en charge du nourrisson dépisté. En effet, même si les données s'améliorent, les résultats anthropométriques des nourrissons atteints de mucoviscidose restent en dessous de ceux de la population normale [19]. L'objectif initial est un rattrapage du percentile du poids de naissance à 6 mois (recommandation 11) [20]. D'autres critères doivent être pris en compte, en particulier le percentile de la taille cible qui doit être atteinte à 2 ans (recommandation 12) avec en corollaire, un poids idéal pour la taille au 50^e percentile (recommandation 13).

L'évaluation paraclinique de la fonction pancréatique exocrine est fondée sur le dosage de l'élastase fécale (recommandation 15) [21]. Le statut d'insuffisance pancréatique est défini par un dosage d'élastase fécale < 200 microg/g. S'il est possible que les patients porteurs de mutations pathogènes aient initialement un dosage normal, ils deviennent pour la plupart insuffisants pancréatiques avant 12 mois [22]. C'est pourquoi, le dosage d'élastase doit être réalisé au diagnostic et, en cas de taux normal, contrôlé à 6 mois, 12 mois et 2 ans, ainsi qu'en cas de signe évocateur d'insuffisance pancréatique exocrine (recommandation 16).

L'allaitement doit être encouragé, au minimum pendant les 2 premiers mois de vie du fait de son potentiel effet protecteur vis-à-vis de *P. aeruginosa* [23]. En cas d'allaitement artificiel, l'indication des hydrolysats de protéines est restreinte aux nourrissons présentant une dénutrition sévère ou des risques de malabsorption, notamment par grêle court, cholestase ou allergie aux protéines du lait de vache [23]. En pratique, les apports caloriques quotidiens, évalués par un diététicien, doivent être suffisants pour maintenir les objectifs de croissance staturo-pondérale cités ci-dessus. Des apports supérieurs aux apports recommandés pour l'âge et le sexe sont souvent nécessaires [19,24]. On peut alors être amené à enrichir les préparations lactées pour limiter les volumes

importants favorisant le reflux gastro-œsophagien. Dans tous les cas, l'évaluation d'un diététicien est primordiale.

Les nourrissons atteints de mucoviscidose sont particulièrement sensibles à la déshydratation aiguë du fait de pertes sudorales excessives et nécessitent une supplémentation sodée (recommandation 23) [25,26]. Ceci est particulièrement vrai pour les nourrissons allaités car le lait de femme est pauvre en sel. L'apport sodé doit être adapté en fonction de la natriurèse. La carence sodée se définit par un rapport Na/K < 1 ou un rapport Na/créatinine urinaire < 17 mmol/mmol (normes comprises entre 17 et 52) [25]. En pratique, la supplémentation minimale est de l'ordre de 2 mEq/kg par jour, ce qui conduit à un apport total, en incluant l'apport sodé de l'alimentation, de l'ordre de 5 mEq/kg par jour (recommandation 24). On peut s'aider des solutions de réhydratation orale à proposer en petites quantités durant la journée. Cette supplémentation doit être augmentée en cas de forte chaleur et dans toutes les circonstances qui favorisent la perte de sel (diarrhée, vomissement, fièvre, iléostomie...) [27].

Les recommandations 25 à 30 concernent l'opothérapie pancréatique. Un traitement par extraits pancréatiques gastro-protégés doit être instauré chez tous les nourrissons présentant une insuffisance pancréatique exocrine [28]. La dose initiale recommandée est de 2000 UI lipase par 100 mL de lait [28,29]. L'adaptation doit se faire à chaque consultation en fonction des apports oraux qui augmentent très rapidement chez le nourrisson. En cas de persistance des symptômes digestifs évocateurs de maldigestion malgré des extraits pancréatiques prescrits à dose maximale, il convient dans un premier temps de revoir les modalités de prise des extraits pancréatiques et l'observance du traitement. Il est recommandé de confirmer la maldigestion graisseuse résiduelle par un dosage des graisses dans les selles et de rechercher d'autres causes avant d'envisager l'adjonction d'un inhibiteur de la pompe à protons.

Il n'y a pas d'étude systématique permettant de déterminer la posologie en vitamines liposolubles (recommandations 32 à 35). Les doses indiquées dans ces recommandations reprennent celles qui sont consensuelles pour maintenir des dosages sériques normaux [30]. La recommandation concernant la vitamine K a fait particulièrement débat auprès des experts. Néanmoins le groupe de travail recommande l'administration systématique de vitamine K en raison de son rôle sur le métabolisme osseux tout en soulignant qu'il n'y a pas d'études validant son bénéfice clinique et la posologie [31,32].

5. Évaluation et prise en charge respiratoire

L'analyse bactériologique de la flore bronchique fait partie du bilan systématique réalisé à chaque consultation (recommandation 39). Il est souvent problématique chez le nourrisson car celui-ci est peu ou pas sécrétant. Or il est clairement établi que

les nourrissons asymptomatiques peuvent être colonisés dès 3 mois à *P. aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* [33]. De nombreuses équipes utilisent les frottis oropharyngés sur la foi des données menées il y a plus de 10 ans et montrant une bonne spécificité (> 90 %) mais une sensibilité souvent médiocre (< 80 %) [34]. De plus, une culture oropharyngée positive n'est pas forcément un marqueur d'infection basse, d'autant plus que les souches peuvent être différentes, pouvant témoigner d'une contamination. Il en résulte une valeur prédictive positive très médiocre de 57 % [35]. Le recueil de sécrétions après induction par inhalation de sérum salé hypertonique pourrait être une alternative intéressante et améliorer l'identification, mais l'indication de cette modalité de prélèvement doit être précisée par des études comparatives [36]. Dans ce contexte, si la procédure du lavage broncho-alvéolaire (LBA) semble la technique de référence pour le diagnostic bactériologique, elle n'en est pas moins très discutée. Outre sa mauvaise tolérance, il n'est pas clair que la réalisation systématique de LBA pour dépistage de germes ait un impact en termes de colonisation bactérienne et de pronostic respiratoire à l'âge préscolaire [37]. Le groupe de travail recommande de réserver le LBA aux cas d'exacerbations bronchiques ne répondant pas à une antibiothérapie adaptée aux germes isolés dans les sécrétions bronchiques (recommandation 57).

Il est maintenant clairement établi que l'atteinte respiratoire se constitue dès les premiers mois de vie de façon infra-symptomatique [38]. Les nourrissons atteints de mucoviscidose peuvent présenter en effet dès 3 mois des images témoignant d'une atteinte structurale à type de distension pulmonaire avec piégeage gazeux, d'épaississement péri-bronchique et parfois de dilatations des bronches. C'est pourquoi un scanner pulmonaire peut compléter le bilan lésionnel pendant la première année de vie. Il doit être réalisé en fonction de l'expertise locale (recommandation 42). Les explorations fonctionnelles respiratoires, souvent anormales et en corrélation avec le degré d'inflammation pulmonaire et l'infection bronchique, peuvent également être réalisées en fonction de l'expertise locale (recommandation 43) [39].

Il n'y a actuellement pas d'étude permettant d'évaluer le bénéfice de la kinésithérapie respiratoire chez le nourrisson, notamment le nourrisson asymptomatique [40]. Les commentaires des experts à propos de cette recommandation étaient largement divergents, certains recommandant des séances régulières, au minimum 1 jour sur 2, de façon systématique, d'autres réservant la kinésithérapie aux seuls enfants symptomatiques, d'autres enfin souhaitant une prise en charge régulière afin de mettre en place une veille clinique et habituer l'enfant aux techniques de drainage. Le consensus a été atteint en recommandant des séances de kinésithérapie en fonction de l'état clinique et une prise en charge régulière même chez l'enfant asymptomatique (recommandation 45). Les recommandations américaines ont estimé que l'utilisation du palivizumab pouvait être envisagée [41]. Ceci est basé sur

l'extrapolation des résultats issus d'autres populations à risque démontrant une efficacité du palivizumab en termes d'hospitalisation et de prévalence d'infections à virus respiratoire syncytial (VRS) [42]. Cependant, il n'existe pas de données objectives favorables concernant l'utilisation du palivizumab en prophylaxie du risque d'infection à VRS chez les enfants atteints de mucoviscidose. En effet, les études sont insuffisantes du fait d'une morbidité à court terme très faible et de l'absence d'études cas-témoin. Une étude récente observationnelle sur plus de 2000 nourrissons inclus dans la base du Medicaid a rapporté cependant une diminution chez les enfants traités par palivizumab, de 43 % des hospitalisations liées spécifiquement au VRS et de 15 % pour les infections aiguës respiratoires hospitalisées, différences toutefois non significatives [43]. Le groupe de travail souligne le manque d'études bien conduites pour recommander l'immunoprophylaxie systématique par palivizumab chez le nourrisson porteur de mucoviscidose. Néanmoins, aux vues de la dernière étude publiée, son usage peut être envisagé chez les nourrissons de moins de 6 mois au début de la période épidémique et selon le contexte (comorbidités, garde en collectivité, fratrie importante...) (recommandation 47). Cet avis sort du cadre actuel de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du palivizumab en France.

L'antibioprophylaxie anti-staphylococcique chez le nourrisson atteint de mucoviscidose reste très débattue. Toutefois, une méta-analyse montre l'absence de différence significative entre les nourrissons traités de façon préventive et traités de façon symptomatique, concernant la fonction respiratoire, l'état nutritionnel, le nombre d'hospitalisations et le nombre de cures d'antibiotiques intercurrentes [44]. Ceci est corroboré par une étude prospective menée sur 10 ans au Royaume-Uni. Celle-ci n'a pas montré de diminution du risque d'acquisition de *S. aureus* chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie orale préventive par flucoxacilline, mais a souligné au contraire le risque accru de primo-colonisation par *P. aeruginosa*, comparativement aux enfants n'ayant pas pris d'antibioprophylaxie [45]. Dans ces conditions, le groupe de travail ne recommande pas l'antibioprophylaxie à visée anti-staphylococcique chez les nourrissons dépistés (recommandation 48).

Il n'y a pas de recommandation concernant le traitement de la colonisation par *S. aureus* sensible à la méthicilline (SASM) (recommandation 49). Pour certains, son apparition implique un traitement agressif jusqu'à l'éradication, quel que soit l'état clinique. Mais cette éradication est toutefois incertaine et souvent transitoire. L'infection à SASM nécessite en revanche un traitement antibiotique adapté (recommandation 50). Le plus souvent, les antibiotiques sont administrés par voie orale pendant au moins deux semaines. Depuis quelques années, la prévalence de souches de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ne cesse d'augmenter chez les patients atteints de mucoviscidose et est associée à une augmentation

de la mortalité et à une dégradation respiratoire. Cette virulence justifie un traitement visant l'éradication (recommandation 51). À ce jour, aucune étude randomisée n'a cependant prouvé l'efficacité d'une telle stratégie [46].

L'âge de la colonisation à *P. aeruginosa* est un des principaux facteurs d'atteinte pulmonaire à l'adolescence et l'âge adulte [30,41]. Cette colonisation justifie d'un traitement antibiotique systématique visant l'éradication dès l'isolement, même chez le nourrisson asymptomatique (recommandation 52). La stratégie thérapeutique d'éradication chez les nourrissons doit prendre en compte deux aspects méthodologiques spécifiques à cette tranche d'âge :

- des caractéristiques de pharmacocinétique et pharmacodynamie spécifiques du nourrisson atteint de mucoviscidose [47] ;
- les particularités de la déposition des antibiotiques nébulisés chez les nourrissons dont la respiration est souvent très superficielle [47].

La granulométrie optimale (de l'ordre de 2 μ) n'est généralement pas obtenue par les nébuliseurs habituellement utilisés. Ceci explique qu'on applique au nourrisson la même posologie d'antibiotiques inhalés que celle utilisée chez l'enfant et que l'on reste vigilant sur l'efficacité des thérapies inhalées dans cette population.

Les protocoles d'éradication chez le nourrisson bénéficient des études réalisées chez les enfants plus âgés [48-50]. Cependant, alors que de nombreux protocoles semblent efficaces en termes d'éradication chez l'enfant, aucune étude n'a fait sa preuve de façon spécifique chez le nourrisson. À titre d'exemple, aucune étude d'éradication menée avec TOBI n'a rapporté de résultats spécifiques chez le nourrisson. Elles ne permettent donc pas de trancher sur la durée de traitement, l'association des antibiotiques inhalés avec la ciprofloxacine ou l'intérêt d'une cure intraveineuse d'emblée. C'est pourquoi les recommandations du groupe de travail ne peuvent que préconiser une attitude pragmatique (recommandation 53 et 54). Le traitement antibiotique doit comporter un antibiotique inhalé, éventuellement associé à la ciprofloxacine par voie orale. Le groupe de travail souligne toutefois qu'aucune AMM n'avalise l'utilisation des antibiotiques inhalés chez le nourrisson. En cas d'échec, ou d'emblée en cas de symptomatologie sévère rendant l'administration par voie inhalée aléatoire, une antibiothérapie intraveineuse doit être envisagée.

6. Conclusion

Ces recommandations réalisent une base consensuelle pour la prise en charge de l'enfant dépisté et atteint de forme classique de mucoviscidose pendant les 2 premières années de vie, période cruciale pour le pronostic ultérieur. Elles ont été validées par de nombreux pédiatres impliqués dans le suivi au quotidien des nourrissons atteints de mucoviscidose.

Elles réalisent une synthèse entre les résultats des études scientifiques et la pratique quotidienne dans les centres. Elles constituent une étape importante vers l'harmonisation des pratiques de soin dans les CRCM. Leur mise en œuvre devrait permettre une standardisation des stratégies thérapeutiques en vue d'une optimisation du pronostic.

Déclaration d'intérêts

I.S.G. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

L.C. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

S.V. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

J.B. : rapport d'expertise pour le groupe Novartis, financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

L.W. : rapport d'expertise pour le groupe Novartis, financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

N.W. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

C.L. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

M.L.B. : financement de congrès par le groupe Novartis.

C.B. : rapport d'expertise pour le groupe Novartis, financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

A.D. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

M.R. : aucun conflit d'intérêt.

M.L.D. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

G.R. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

A.M. : rapport d'expertise pour le groupe Novartis, financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott, financement de congrès par le groupe Novartis.

M.R. : financement de congrès ou réunion d'expert par le groupe Abbott.

Références

- [1] Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992–2001.
- [2] Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119:19–28.
- [3] Goubau C, Wilschanski M, Skalická V, et al. Phenotypic characterisation of patients with intermediate sweat chloride

- values: towards validation of the European diagnostic algorithm for cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:683–91.
- [4] Harold A. The Delphi method, techniques and applications. New Jersey Institute of Technology: Linstone & Murray Turoff; 2002.
- [5] Recommandations pour l'annonce du diagnostic de mucoviscidose après dépistage néonatal. http://www.vaincrelamuco.org/e_upload/pdf/reco_diagnostic.pdf [consulté le 29 janvier 2014].
- [6] Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. 2007. http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_definition_finalites_recommandations_juin_2007.pdf [consulté le 29 janvier 2014].
- [7] Groupe Gêthem. Éducation thérapeutique des parents dépistés. <http://www.centre-reference-muco-nantes.fr/index.php/expertise/education-therapeutique> [consulté le 29 janvier 2014].
- [8] Munck A, Houssin E, Roussey M. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J Pediatr* 2009;155:928–30.
- [9] Avis n° 97 du Comité d'éthique. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). <http://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis097.pdf> [consulté le 29 janvier 2014].
- [10] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2013;14–15:129–58. [consulté le 29 janvier 2014] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministeres_Affaires_sociales_et_Sante_.pdf.
- [11] Pandolfi E, Carloni E, Marino MG. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine* 2012;30:5172–8.
- [12] Lordache L, Gaudelus J, Hubert D, et al. Vaccination chez les patients atteints de mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2012;19 (Suppl. 1):36–9.
- [13] Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995–7: analysis of routine mortality data. *Br Med J* 2001;323:1091–3.
- [14] Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2012;19(Suppl. 1):23–6.
- [15] Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832–9.
- [16] Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight Z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2009;123:714–22.
- [17] Shoff SM, Ahn H, Davis LA, et al. Temporal associations between energy intake, plasma linoleic acid and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006;117:391–400.
- [18] Jadin SA, Grace SW, Zhang Z, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 year of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Screening Program. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1038–47.
- [19] Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation registry, 2011 annual data report to center directors. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2011, <http://www.cff.org/uploadedFiles/research/2011-Patient-Registry.pdf>.

- [20] Zhang Z, Shoff SM, Lai HJ. Incorporating genetic potential when evaluating stature in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010;9:135-42.
- [21] Cade A, Walters MP, McGinley N, et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:172-6.
- [22] Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:199-201.
- [23] Ellis L, Kalnins D, Corey M, et al. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 1998;132:270-6.
- [24] Davies PS, Erskine JM, Hambidge KM, et al. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:940-6.
- [25] Coates AJ, Crofton PM, Marshal T. Evaluation of salt supplementation in cystic fibrosis infants. *J Cyst Fibros* 2009;8:382-5.
- [26] Ballesterio Y, Hernandez MI, Rojo P, et al. Hyponatremic dehydration as a presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:725-7.
- [27] État des connaissances et recommandations pour les professionnels de santé. Fiche n° 3-12 : Enfants atteints de mucoviscidose. <http://www.sante.gouv.fr/les-recommandations-canicule-2013.html> [consulté le 29 janvier 2014].
- [28] Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:47-56.
- [29] Sermet-Gaudelus I, Mayell S, Southern KW. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010;9:323-9.
- [30] Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.
- [31] Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325-31.
- [32] Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, et al. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008482.
- [33] Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr* 2009;155:623-8.
- [34] Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:321-8.
- [35] Goddard AF, Staudinger BJ, Dowd SE, et al. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:13769-74.
- [36] Blau H, Linnane B, Carzino R, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros* 2014;13:106-10.
- [37] Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, et al. Effect of bronchoalveolar lavage-directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:163-71.
- [38] Sly PD, Gangell CL, Chen L, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963-70.
- [39] Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:75-81.
- [40] Prasad SA, Main E, Dodd ME, Association of Chartered Physiotherapists. Finding consensus on the physiotherapy management of asymptomatic infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:236-44.
- [41] Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;155(Suppl. 4):73-93.
- [42] Robinson KA, Odelola OA, Saldanha JJ, et al. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007743.
- [43] Winterstein AG, Eworuke E, Xu D. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:874-84.
- [44] Smyth AR, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001912.
- [45] Hurley MN, McKeever T, Lo D, et al. Is flucloxacillin antibiotic prophylaxis associated with differential rates of infection with *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* in young children. The 26th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, Orange County Convention Center Orlando, Florida October 11-13, 2012. Abstract 271. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:319.
- [46] Lo DK, Hurley MN, Muhlebach MS, et al. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009650.
- [47] Amirav I, Newhouse MT, Minocchieri S, et al. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1206-11.
- [48] Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-91.
- [49] Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012;67:853-9.
- [50] Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:847-56.