



ELSEVIER

Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



MISE AU POINT

## Complications aiguës respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique

*Acute pulmonary and non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis*

H. Lafoeste<sup>a,b</sup>, L. Regard<sup>a,b</sup>, C. Martin<sup>a,b</sup>,  
G. Chassagnon<sup>a,c</sup>, P.-R. Burgel<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Université Paris Descartes, Sorbonne Paris cité, 75005 Paris, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie, centre de référence maladies rares : mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR (Site coordonnateur national), hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

<sup>c</sup> Service de radiologie, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

### MOTS CLÉS

Mucoviscidose ;  
Adulte ;  
Hémoptysie ;  
Pneumothorax ;  
Aspergillose  
bronchopulmonaire  
allergique ;  
Syndrome  
d'obstruction  
intestinale distale

### Résumé

**Introduction.** — La mucoviscidose est une maladie génétique affectant principalement les voies respiratoires et pouvant conduire à une insuffisance respiratoire chronique et au décès précoce. Si les patients mucoviscidosiques sont habituellement suivis dans des centres spécialisés, la survenue de complications aiguës respiratoires et/ou non respiratoires peut nécessiter une prise en charge urgente en dehors de ces centres. L'objectif de cet article est de fournir au médecin non spécialiste de la mucoviscidose les éléments nécessaires à la prise en charge des urgences respiratoires et non respiratoires chez les adultes mucoviscidosiques.

**Méthodes.** — Le contenu de la revue a été rédigé à partir des recommandations internationales, des données issues d'une recherche documentaire approfondie de la littérature réalisée à l'aide de Pubmed, et de l'expérience du centre de référence de la mucoviscidose de l'hôpital Cochin (Paris). Les complications survenant au décours d'une transplantation d'organe solide (poumon et/ou foie), ne sont pas abordées.

**Résultats.** — Les principales complications aiguës respiratoires de la mucoviscidose sont l'exacerbation respiratoire, l'hémoptysie, le pneumothorax, et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Les complications aiguës non respiratoires incluent la déshydratation

\* Auteur correspondant. Service de pneumologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
Adresse e-mail : [pierre-regis.burgel@aphp.fr](mailto:pierre-regis.burgel@aphp.fr) (P.-R. Burgel).

aiguë hyponatrémique, la pancréatite aiguë, la pathologie lithiasique biliaire, le syndrome d'obstruction intestinale distale, les lithiases rénales, l'insuffisance rénale aiguë, les intolérances médicamenteuses et les complications associées aux cathétérés intraveineux.

**Conclusion.** — Les éléments essentiels du diagnostic de ces complications et les principes généraux de leur prise en charge sont détaillés avec l'objectif de fournir une référence utilisable en pratique.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

## KEYWORDS

Cystic fibrosis;  
Adult;  
Hemoptysis;  
Pneumothorax;  
Allergic  
bronchopulmonary  
aspergillosis;  
Distal intestinal  
obstruction syndrome

## Summary

**Introduction.** — Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease primarily affecting the lungs, which could lead to chronic respiratory failure and premature death. CF patients are usually followed in specialized centers, but may present outside of these centers when they seek care for acute pulmonary and/or non-pulmonary complications. The aim of this paper is to provide appropriate knowledge necessary for managing respiratory and non-respiratory emergencies in CF adults.

**Methods.** — The review is based on international guidelines, extensive search of the available literature using Pubmed, and experience of the CF reference center at Cochin hospital (Paris, France). Complications occurring after solid organ transplantation (e.g., lung and/or liver) are excluded from this review.

**Results.** — Main acute respiratory complications are pulmonary exacerbations, hemoptysis, pneumothorax and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Acute non-respiratory complications include hyponatremic dehydration, acute pancreatitis, acute complications of gallstones, distal intestinal obstruction syndrome, symptomatic nephrolithiasis, acute kidney injury, drug intolerances and catheter-related acute complications.

**Conclusion.** — This review summarizes acute pulmonary and non-pulmonary complications occurring in adults with CF, focusing on diagnosis and principles of treatment, with the aim of providing a reference that can be used in clinical practice.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

## Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique rare (incidence estimée à 1/5000 naissances en France) à transmission autosomique récessive, liée à la mutation d'un gène codant pour la protéine cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), responsable du transport des ions chlorures et bicarbonates à la surface des épithéliums. La maladie affecte de nombreux organes, en particulier les voies respiratoires et digestives ; l'atteinte respiratoire constitue la principale cause de morbi-mortalité, ce qui explique l'implication forte des services de pneumologie dans la prise en charge de la mucoviscidose [1]. La maladie a longtemps été considérée comme quasi-exclusivement pédiatrique conduisant souvent au décès précoce au cours de la vie. L'amélioration de la prise en charge médicale au cours des quarante dernières années a permis d'augmenter la durée de vie des personnes atteintes, qui atteignent le plus souvent l'âge adulte, conduisant à une modification de la démographie de la population mucoviscidose. En 2016, le registre français de la mucoviscidose, qui collecte annuellement des données sur plus de 90 % des patients en France, dénombrait 6757 personnes atteintes, dont 3687 adultes (55 %). La quasi-disparition de la mortalité pédiatrique et l'augmentation de

la longévité des adultes mucoviscidiques devrait amplifier la tendance actuelle à une croissance importante de la population adulte dans les 15 prochaines années [2].

La prise en charge des patients mucoviscidiques nécessite un suivi régulier, pluridisciplinaire, qui s'effectue dans des centres spécialisés mis en place dans la majorité des pays développés. En France, ce suivi est structuré dans un réseau relabellisé en 2017, sous la forme d'un centre de référence maladies rares « mucoviscidose et affections liées à une anomalie de CFTR ». Ce réseau comporte un site coordonnateur (Hôpital Cochin, Paris), 4 sites constitutifs (Hôpital Necker, Paris ; hôpital Foch, Suresnes ; Fondation Ildys, Roscoff ; et groupe hospitalier Sud, hospices civils de Lyon) et 42 centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) répartis sur le territoire national. Si les patients mucoviscidiques sont en général pris en charge dans ces centres spécialisés, ils peuvent être amenés à consulter en urgence hors de ces centres lors de complications aiguës.

L'objectif de cette revue est de présenter les principales complications aigües respiratoires (Tableau 1) et non respiratoires (Tableau 2) de la mucoviscidose chez l'adulte et de fournir les connaissances nécessaires à leur prise en charge. Les complications aigües post-transplantation pulmonaire,

**Tableau 1** Complications aiguës respiratoires de la mucoviscidose.

Exacerbation respiratoire
Hémoptysie
Pneumothorax
Aspergillose bronchopulmonaire allergique

relevant d'une prise en charge spécifique ne sont pas abordées dans cet article.

## Complications respiratoires

### Exacerbations respiratoires

Malgré les nombreux progrès récents dans la prise en charge de la mucoviscidose, l'atteinte respiratoire reste la principale cause de morbi-mortalité. Elle est caractérisée par un défaut de clairance muco-ciliaire conduisant à l'accumulation de mucus, et associée à une inflammation chronique à prédominance neutrophilique ainsi qu'à une infection bactérienne chronique des voies aériennes, en particulier par *Staphylococcus aureus* et/ou *Pseudomonas aeruginosa* [3]. L'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose est ponctuée par des épisodes d'exacerbations respiratoires, qui participent au déclin progressif de la fonction respiratoire [4] et représentent la complication aiguë la plus fréquente de la mucoviscidose. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'exacerbation dans la littérature [3–5], mais elle se présente généralement comme une détérioration de l'état respiratoire avec une majoration de l'encombrement bronchique, une augmentation de la quantité et de la purulence des expectorations, une majoration de la dyspnée, une baisse du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) sur la spirométrie, et des signes généraux (asthénie, anorexie, fièvre inconstante). L'antibiothérapie précoce (orale, inhalée et/ou intraveineuse) [5], à fortes doses, en raison de la clairance augmentée des antibiotiques chez les patients mucoviscidiques, constitue l'élément essentiel du traitement de l'exacerbation (Tableau 3). Elle doit être adaptée aux bactéries

habituellement retrouvées dans les expectorations du patient, notamment en cas d'infection chronique à *P. aeruginosa*, et peut être réalisée à domicile, si l'état clinique du patient le permet [6]. La durée d'une cure antibiotique est généralement de 14 jours en pratique courante, en l'absence de données concernant la durée optimale de traitement dans la littérature [5,7]. En cas d'infection bronchique chronique à *P. aeruginosa*, elle doit associer deux molécules actives sur ce germe, le plus souvent une bétalactamine et un aminoside. D'autres mesures thérapeutiques importantes lui sont associées : une kinésithérapie respiratoire pour assurer un drainage des voies aériennes, une optimisation des traitements inhalés, une prise en charge nutritionnelle avec une alimentation hypercalorique. L'assistance ventilatoire par ventilation non invasive peut être envisagée chez les patients les plus sévères, notamment en cas d'hypercapnie [8–11]. Il n'y a habituellement pas d'acidose respiratoire, même en cas d'hypercapnie importante, car la mucoviscidose est le plus souvent associée à une alcalose métabolique. La prévention des exacerbations au long cours passe par l'éducation du patient, qui doit être informé de la nécessité d'une hydratation suffisante, d'un drainage bronchique quotidien, éventuellement associés à une antibiothérapie de longue durée anti-*P. aeruginosa* par voie inhalée [12], des mucolytiques ou un traitement au long cours par azithromycine [13]. La vaccination antigrippale annuelle est recommandée ; la vaccination antipneumococcique semble peu utile alors que les infections invasives à pneumocoques sont exceptionnelles chez les adultes mucoviscidiques. En l'absence d'amélioration malgré un traitement optimal, la transplantation pulmonaire doit être envisagée, avec possibilité d'inscription sur liste de super-urgence en cas de défaillance respiratoire engageant le risque vital à court terme, en particulier en cas de nécessité de ventilation invasive et de circulation extracorporelle.

### Hémoptysie

L'hémoptysie est définie par l'expectoration de sang provenant des voies aériennes sous-glottiques, à la suite d'un effort de toux. Elle est une complication fréquente de la mucoviscidose, volontiers récidivante. Le risque

**Tableau 2** Complications aiguës non respiratoires de la mucoviscidose.

Déshydratation aiguë hyponatrémique	Voies urinaires : lithiasis rénale symptomatiques ; insuffisance rénale aiguë
Pancréas	Complications médicamenteuses : hypersensibilité aux antibiotiques (béta-lactamines) ; colite à <i>C. difficile</i> post antibiotiques
Pancréatite aiguë	Abord vasculaire : cathétér ; thrombose veineuse ; infection de cathéter ; occlusion de cathéter
Tube digestif	
Syndrome d'obstruction intestinale distale	
Invagination intestinale aiguë	
Appendicite	
Voies biliaires	
Colique hépatique	
Cholécystite	
Angiocholite	

**Tableau 3** Posologies et modalités d'administration des principaux antibiotiques anti-*P. aeruginosa* dans la mucoviscidose.

Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités	Posologies
<b>Béta-lactamines</b>		
Ceftazidime	Fortum	3 à 4 g × 3/j IVL ou 10 à 12 g/j en continu <sup>a</sup>
Ceftazidime + avibactam	Zavicefta	2 g × 4/j IVL <sup>b</sup>
Céf épime	Axepim	2 g × 3/j IVL
Ceftolozane + tazobactam	Zerbaxa	2 g × 3/j IVL <sup>b</sup>
Pipéracilline + tazobactam	Tazocilline	4 g × 3 à 4/j IVL ou 12 à 16 g/j en continu <sup>a</sup>
Aztréonam	Azactam	2 g × 3 à 4/j IVL ou 6 à 8 g/j en continu <sup>a</sup>
Imipénème	Tienam	1 g × 3/j IVL
Méropénème	Meronem	2 g × 3/j IVL
<b>Aminosides</b>		
Tobramycine	Nebcine	10 mg/kg/j en une injection IVL, puis selon nebcinémie <sup>c</sup>
Amikacine	Amiklin	15 à 20 mg/kg/j en une injection IVL, puis selon amikacinémie <sup>d</sup>
<b>Quinolones</b>		
Ciprofloxacine	Ciflox	750 mg × 2/j PO

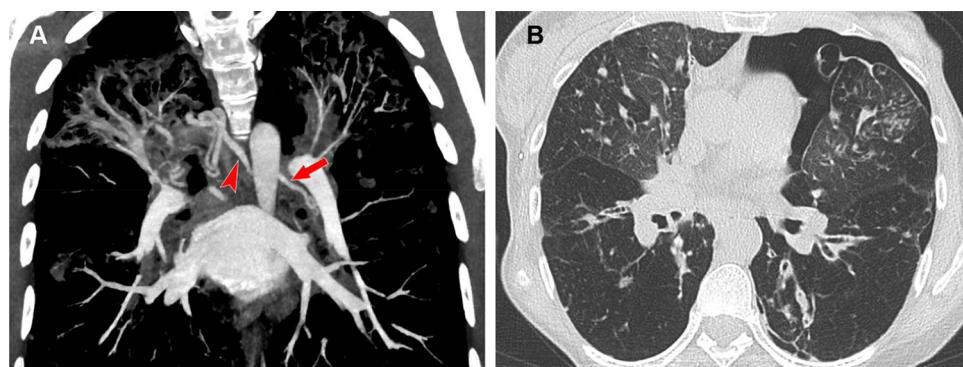
<sup>a</sup> IVSE ou à l'aide d'un diffuseur.<sup>b</sup> Molécules récentes, données expérimentales sur de faibles effectifs. IVL : intraveineuse lente.<sup>c</sup> Nebcinémie → objectifs : pic sérique 20 à 25 mg/L, taux résiduel < 0,2 mg/L.<sup>d</sup> Amikacinémie → objectifs : pic sérique 60 à 80 mg/L, taux résiduel < 2 mg/L. PO : per os.

de survenue d'une hémoptysie augmente avec l'âge et l'altération de la fonction respiratoire [14]. Elle est liée à une hypertrophie des artères bronchiques (Fig. 1) induite notamment par l'hypersécrétion épithéliale bronchique de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) en réponse à l'infection bactérienne [15]. Elle est généralement de faible à moyenne abondance (de 10 à 240 mL/j), mais des cas d'hémoptysie massive (>240 mL/j) peuvent survenir avec une incidence annuelle comprise entre 0,87 % et 1 % [16,17]. Les hémoptysies massives récidivantes sont associées à une accélération du déclin de la fonction respiratoire, ainsi qu'à une majoration du risque de décès et de recours à la transplantation pulmonaire [17]. Les recommandations internationales préconisent une hospitalisation en cas d'hémoptysie de moyenne (>5–10 mL) ou grande abondance [14], en raison du risque imprévisible de récidive, ainsi que l'introduction d'un traitement antibiotique. Les traitements susceptibles de favoriser le saignement, tels que les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être interrompus. En cas d'hémoptysie massive ou d'hémoptysie de moyenne abondance chez un patient ayant une fonction respiratoire abaissée (donc à risque d'asphyxie en cas de récidive massive), le traitement de première intention est l'artério-embolisation bronchique (AEB) [18], en particulier chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire grave. L'AEB permet l'arrêt du saignement dans environ 90 % des cas. La réalisation préalable d'une endoscopie bronchique est inutile, voire dangereuse, et susceptible de retarder la prise en charge ; elle n'est donc pas recommandée. L'angioscanner thoracique peut être utile pour localiser le saignement avant une AEB et effectuer un repérage anatomique des artères bronchiques. En cas d'indisponibilité

immédiate de l'AEB, un traitement médical vasoconstricteur peut être envisagé, à titre suspensif (terlipressine IV), en attendant l'AEB. La résection pulmonaire chirurgicale n'a pas sa place dans le traitement de l'hémoptysie chez les patients mucoviscidoses [14]. En cas d'hémoptysie massive, la ventilation non invasive au long cours peut être interrompue transitoirement, jusqu'à l'arrêt du saignement, si l'état respiratoire sous-jacent du patient le permet. Il n'existe pas de consensus concernant la poursuite ou la suspension des traitements inhalés habituels, mais la pratique est d'arrêter quelques jours les thérapeutiques inhalées potentiellement irritantes (antibiotiques, rhDNase).

## Pneumothorax

Le pneumothorax est une complication rare, mais potentiellement grave de la mucoviscidose. Selon le registre français de la mucoviscidose, l'incidence annuelle en France était de 0,7 % en 2016. Le risque de survenue d'un pneumothorax est d'autant plus élevé que l'atteinte respiratoire est sévère (en particulier en cas de VEMS < 30 %). L'identification de certains germes (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*) dans les expectorations, la présence d'une nutrition entérale, l'insuffisance pancréatique, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) ou l'hémoptysie massive sont d'autres facteurs de risque rapportés [19]. Les symptômes cliniques sont peu spécifiques dans cette population, et le diagnostic est confirmé par la radiographie thoracique éventuellement complétée par un scanner thoracique (Fig. 1), plus informatif chez les patients dont les remaniements structuraux broncho-pulmonaires importants peuvent rendre plus difficile l'interprétation de la radiographie



**Figure 1.** Complications aiguës respiratoires. A. Angioscanner thoracique réalisé dans le cadre d'un bilan d'hémoptysie : dilatation de l'artère bronchique gauche (flèche) et de l'artère bronchique droite (tête de flèche) qui naît d'un tronc broncho-intercostal. B. Scanner thoracique non injecté. Pneumothorax gauche compliquant une mucoviscidose.

thoracique. Les pneumothorax de petite taille bien tolérés sur le plan respiratoire peuvent être surveillés. Le traitement de référence des autres pneumothorax est le drainage thoracique percutané ; l'exsufflation simple n'est en général pas une thérapeutique appropriée, car ces pneumothorax surviennent sur un poumon pathologique et nécessitent souvent un drainage thoracique prolongé. En cas de drainage thoracique prolongé ( $\geq 8$  jours) du fait d'une fuite pleurale persistante ou d'une récidive de pneumothorax, une prise en charge chirurgicale doit être envisagée. La symphyse pleurale par talcage médical ou chirurgical est à éviter, car elle majore le risque de complication en cas de transplantation pulmonaire ultérieure. Une symphyse pleurale par abrasion pleurale chirurgicale serait préférable à la symphyse par talcage, selon les recommandations nord-américaines [14], malgré l'absence de preuve formelle dans la littérature [20]. Une antibiothérapie est débutée de façon quasi-systématique, car le risque de survenue d'une exacerbation respiratoire infectieuse est réel dans ce contexte, et la prise en charge de la douleur et la lutte contre l'encombrement bronchique doivent être optimisées. Les techniques de pression expiratoire positive et les percussions intrapulmonaires sont à éviter. Il n'y a pas de contre-indication à la poursuite des traitements inhalés habituels. Avec une augmentation significative de la mortalité à deux ans dans une cohorte rétrospective américaine [21], le pneumothorax est un événement important chez l'adulte mucoviscidosique.

## Aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), est fréquemment associée à la mucoviscidose, avec une prévalence d'environ 10 % [22–24], légèrement plus élevée chez les adultes que dans la population pédiatrique [24]. Les facteurs de risque identifiés d'ABPA sont le sexe masculin, l'altération de la fonction respiratoire, la coexistence d'un asthme ou d'un terrain atopique, la dénutrition, la colonisation bronchique par *Pseudomonas* spp ou le traitement prolongé par l'azithromycine [25]. Le tableau clinique classique inclut des symptômes généraux et respiratoires, proches de ceux d'une exacerbation respiratoire. L'émission de « moules bronchiques » dans les expectorations et la présence de bronchospasmes avec siblants

auscultatoires sont évocateurs, mais inconstants. Les critères diagnostiques retenus pour la mucoviscidose associent une détérioration aiguë de l'état respiratoire, l'apparition d'infiltrats radiologiques ne répondant pas à une antibiothérapie adaptée, ainsi que des critères biologiques : taux d'IgE totales sériques élevées, présence d'IgE spécifiques anti-aspergillaires [26]. Le rôle des sérologies aspergillaires, dont les techniques ont évolué dans les dernières années, pour le diagnostic d'ABPA est probablement mineur. L'imagerie TDM ou IRM peut montrer des impactions mucoïdes spontanément denses qui sont évocatrices du diagnostic [27], mais inconstants. Les traitements couramment utilisés incluent la corticothérapie orale prolongée à doses dégressives sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'antifongiques azolés ou d'omalizumab pour diminuer l'exposition aux corticoïdes oraux, mais aucun consensus n'existe sur l'utilisation de ces thérapeutiques [28,29].

## Complications non respiratoires

### Déshydratation aiguë hyponatrémique

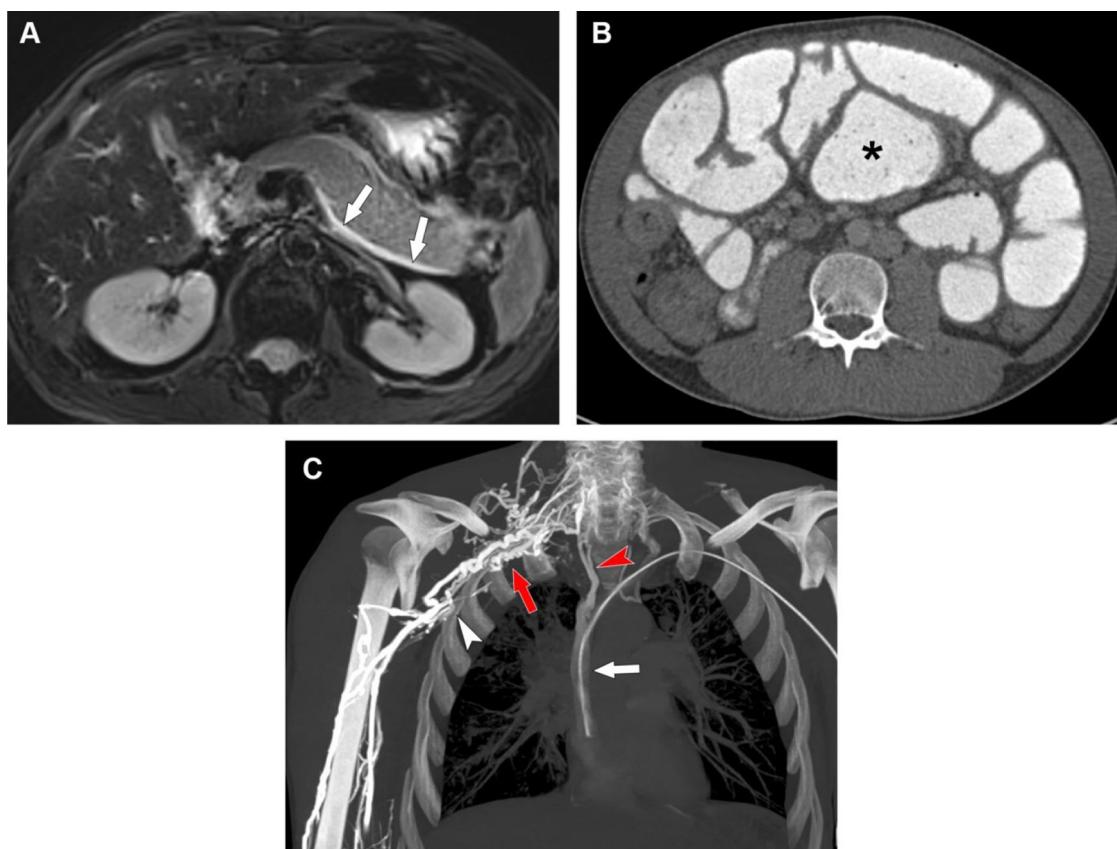
La déshydratation aiguë hyponatrémique est une complication classique de la mucoviscidose, et peut parfois être révélatrice de la maladie [30,31]. Elle est secondaire à une perte de sel par une excréption sudorale excessive de chlorure de sodium, qui se traduit par des concentrations sudorales en sodium et chlorures plus de trois fois supérieures chez les patients mucoviscidoses par rapport à un sujet normal. Bien qu'elle soit plutôt observée dans la population pédiatrique, la déshydratation aiguë existe également chez les adultes [32]. Les symptômes ne sont pas spécifiques, associant asthénie, nausées, vomissements, perte de poids rapide, crampes, céphalées, hypotension artérielle et/ou fièvre. Dans la plupart des cas, des facteurs favorisants sont retrouvés : fortes chaleurs et temps sec [32], exercice physique, et/ou fièvre. Les anomalies biologiques caractéristiques sont l'hyponatrémie, l'hypochlorémie et l'acallose métabolique. Le diagnostic de déshydratation aiguë hyponatrémique doit être identifié rapidement par les patients et les soignants, car il peut évoluer vers un état de choc hypovolémique, une insuffisance rénale aiguë, voire le décès en

l'absence d'une prise en charge adéquate précoce [32]. Les patients présentant une déshydratation aiguë hyponatrémique doivent être hospitalisés, afin de pouvoir bénéficier d'une surveillance clinique rapprochée et d'une réhydratation intraveineuse (IV) par du sérum salé isotonique. Les mesures de prévention sont essentielles, et tout patient atteint de mucoviscidose doit savoir reconnaître les facteurs favorisants et les symptômes de la déshydratation aiguë hyponatrémique. La prévention repose sur l'augmentation des apports hydriques et sodés en cas d'exercice physique ou en cas de fortes chaleurs, ce d'autant qu'il existe une réduction de la sensation de soif chez les patients mucoviscidiques.

### Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë (PA) survient chez 10 à 22 % des patients suffisants pancréatiques [33–35], souvent porteurs de mutations *CFTR* moins sévères, associées à une fonction résiduelle de la protéine *CFTR* [35–37]. Cette complication pourrait être la conséquence d'une obstruction du canal pancréatique secondaire à des sécrétions pancréatiques anormalement épaisses et visqueuses, et/ou à une migration lithiasique. Les récidives sont fréquentes (75 %) et parfois responsables d'une altération de la fonction pancréatique

exocrine, pouvant conduire à une insuffisance pancréatique constituée. Les symptômes cliniques étant souvent non spécifiques, le diagnostic doit être évoqué chez tout patient suffisant pancréatique présentant des douleurs abdominales récurrentes associées à des nausées et/ou vomissements. Le bilan biologique met en évidence une élévation de la lipasémie. En imagerie, les arguments scanographiques en faveur d'une PA sont l'œdème pancréatique ou l'infiltration de la graisse péri-pancréatique (Fig. 2A) ; l'hémorragie ou la nécrose étant rarement observées. L'existence de facteurs de risque surajoutés tels que le tabagisme ou la consommation d'alcool doivent être recherchés et connus des médecins, car ils représentent souvent l'élément déclencheur de la PA chez les patients mucoviscidiques [38,39]. Bien que la prise en charge de la PA ne soit pas différente de celle des patients non mucoviscidiques, une vigilance particulière doit être apportée au diagnostic et à la prise en charge de la déshydratation, souvent plus sévère dans cette population [3]. Les dernières recommandations internationales préconisent une réalimentation orale (si tolérée) précoce (dans les premières 24 h) plutôt que le jeûne [40]. Il n'y a pas d'indication à débuter une antibiothérapie de manière systématique, en l'absence de complication locale (abcès, nécrose) ou d'exacerbation respiratoire.



**Figure 2.** Complications aiguës non respiratoires. A. Pancréatite aiguë. IRM abdominale pondérée en T2 avec saturation de la graisse : infiltration liquide péri-pancréatique (flèches). B. Syndrome d'obstruction intestinale distale. Scanner abdominal avec opacification digestive : dilatation des anses grêles (astérisque). C. Séquelle de thrombose axillaire. Phléboscanner : interruption brutale de la veine axillaire droite (tête de flèche blanche) avec développement d'un réseau collatéral (flèche rouge) se drainant dans la veine azygos (tête de flèche rouge), permettant l'arrivée du produit de contraste dans la veine cave supérieure (flèche blanche).

## Complications respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique

**Pathologies digestives aiguës****Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)**

Le SOID est une complication fréquente dans la mucoviscidose, secondaire à l'obstruction plus ou moins complète de l'intestin grêle par l'accumulation de matières fécales visqueuses et de sécrétions muqueuses collantes dans l'iléon terminal et le cæcum [41]. Dans une étude récente, l'incidence du SOID dans la population mucoviscidosique adulte était estimée à 7,8 épisodes/1000 patients-année [41]. Le diagnostic du SOID peut être difficile, la symptomatologie étant non spécifique, mais la forme typique associe des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements avec un début brutal. Une masse peut être palpable en fosse iliaque droite. Les diagnostics différentiels incluent la constipation, l'appendicite aiguë, l'abcès appendiculaire, le mucocèle appendiculaire, et l'invagination intestinale aiguë [42]. Le scanner abdominal est l'examen de référence pour le diagnostic (Fig. 2B), et met souvent en évidence un épaisissement pariétal des anses digestives, un rehaussement de la graisse péri-iléale et un bouchon obstruant la lumière intestinale avec dilatation en amont [43]. Il n'est pas toujours indispensable à réaliser en cas d'épisodes de SOID à répétition, d'autant plus qu'il est associé à une irradiation non négligeable. Les facteurs de risque de SOID incluent un génotype *CFTR* sévère, un antécédent d'iléus méconial, une insuffisance pancréatique, un antécédent de SOID, une hépatopathie de la mucoviscidose, un diabète, une infection bronchique chronique à *P. aeruginosa*, et un état de déshydratation [41,44]. Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée évaluant la stratégie de prise en charge du SOID, mais le retard de traitement est associé à une augmentation significative de la morbidité [3]. Le traitement médical doit toujours être privilégié en première intention, et la chirurgie colique n'est pas nécessaire dans la plupart des cas. Pour le SOID incomplet, le traitement médical est toujours efficace et consiste en une réhydratation orale suffisante et des laxatifs oraux osmotiques. Pour le SOID complet, une hospitalisation est nécessaire, et le traitement symptomatique (incluant la réhydratation IV, la mise à jeun du patient, la pose d'une sonde naso-gastrique et le traitement de la douleur) doit être associé à un lavement rectal au polyéthylène glycol (PEG) et/ou au sodium meglumine diatrizoate (*Gastrografin*) ainsi qu'à des laxatifs oraux osmotiques (de type macrogol). En cas d'échec du traitement médical optimal, un traitement chirurgical peut être discuté [41]. La prévention du SOID est fondée sur une hydratation suffisante, une activité physique régulière et l'emploi de laxatifs osmotiques oraux, malgré l'absence de littérature de haut niveau de preuve sur le sujet [45]. Le traitement substitutif par enzymes pancréatiques doit être réévalué chez les patients ayant présenté un SOID [3]. Dans ce contexte, l'introduction d'un traitement oral régulier à base de solution de PEG peut être envisagée [46].

**Invagination intestinale aiguë**

L'invagination intestinale aiguë (IIA) est rarement observée dans la population mucoviscidosique adulte [47,48]. Elle implique souvent l'iléon et le cæcum et peut être

de résolution spontanée chez l'adulte [47]. Sa survenue peut également constituer une complication du SOID [44] ou d'un cancer colorectal. Si nécessaire, un traitement médical conservateur peut être proposé, à l'aide d'un lavement au produit de contraste hydrosoluble [49], et une coloscopie doit être réalisée au décours de l'épisode aigu, pour éliminer une origine tumorale [48].

**Appendicite**

Dans la mucoviscidose, la pathologie appendiculaire représente un large spectre allant de la simple distension mucineuse au mucocèle appendiculaire ou à l'appendicite aiguë [50]. L'appendicite survient chez 1 à 2 % des patients mucoviscidosques, moins fréquemment que dans la population générale [51]. Le diagnostic est souvent retardé, du fait de la présentation non spécifique, bien souvent modifiée dans cette population recevant régulièrement des antibiotiques pour les exacerbations respiratoires. Les patients mucoviscidosques sont donc à risque plus élevé de complications (abcès appendiculaire, perforation) [52]. Le diagnostic radiologique peut être rendu difficile du fait de la distension de l'appendice par un mucus épais, souvent observée chez les patients mucoviscidosques [53]. La prise en charge ne diffère pas de celle de la population générale, et est fondée sur l'antibiothérapie et l'appendicectomie.

**Pathologies biliaires**

Des pathologies biliaires sont retrouvées chez 24 à 50 % des patients mucoviscidosques, qui peuvent présenter une absence ou une atrophie de la vésicule biliaire, une dysfonction biliaire, des lithiasies vésiculaires symptomatiques ou une pathologie tumorale [54,55]. Les lithiasies de bilirubinate de calcium, en rapport avec une acidification anormale, une stase biliaire et une hypersécrétion biliaire de mucus, sont fréquentes chez les patients mucoviscidosques, même s'il n'existe pas de données récentes de prévalence. Les pathologies biliaires symptomatiques surviennent chez plus de 4 % des patients [56]. Dans la mucoviscidose, la colique hépatique est en rapport avec une lithiasie biliaire symptomatique ou une dyskinésie vésiculaire dans la plupart des cas [54]. Classiquement, les patients se présentent avec une douleur de l'hypochondre droit, d'aggravation progressive, à type de serrement, au décours des repas. L'échographie hépatique et des voies biliaires permet de visualiser les lithiasies, et d'éliminer des complications locales potentielles telles que la cholécystite ou l'angiocholite. La cholécystite doit être évoquée chez les patients présentant une douleur persistante de l'hypochondre droit, associée à de la fièvre et/ou des frissons, l'angiocholite se manifeste par les symptômes de cholécystite auxquels s'ajoute un ictere cutanéomuqueux. La prise en charge de la pathologie lithiasique dans la mucoviscidose ne diffère pas de celle de la population générale. Chez les patients porteurs de lithiasies biliaires asymptomatiques, une surveillance échographique annuelle peut être proposée. En cas de lithiasie biliaire symptomatique, la cholécystectomie par laparoscopie doit être discutée à distance du premier épisode, afin d'en prévenir la récidive ou les complications. Cette intervention chirurgicale, peu risquée, est fréquemment réalisée dans cette population, en

l'absence d'insuffisance respiratoire sévère associée [54]. Le traitement médical conservateur, incluant l'acide ursodésoxycholique ou la lithotripsie n'ont jamais prouvé leur efficacité dans la prise en charge des lithiases symptomatiques [44]. Le traitement de la cholécystite nécessite l'usage d'antibiotiques et, à distance de l'épisode aigu, d'une cholécystectomie par laparoscopie. Le traitement de l'angiocholite comprend l'antibiothérapie, éventuellement associée à une cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) pour mobiliser un calcul de taille modérée bloqué dans les voies biliaires intrahépatiques, le drainage percutané, et/ou la chirurgie. La prise en charge du patient doit être pluridisciplinaire, incluant anesthésistes, gastro-entérologues, chirurgiens, et référents spécialistes de la mucoviscidose.

## Pathologies rénales

### Lithiases rénales compliquées

Les patients mucoviscidosiques ont un risque deux fois plus élevé que la population générale de développer une lithiasis rénale, avec une prévalence de 2,0 à 6,3 % [57]. Les facteurs de risque identifiés sont les mictions de faible abondance (hyperconcentration des urines), l'hyperoxalurie et l'hypocitraturie [58]. L'hyperoxalurie est la conséquence d'une réduction de la colonisation entérale par *Oxalobacter formigenes* (une bactérie dégradant l'oxalate) secondaire à l'insuffisance pancréatique et aux cures antibiotiques répétées [59]. En dehors des cas de lithiasis rénale asymptomatique, des épisodes symptomatiques peuvent survenir chez les patients mucoviscidosiques adultes, avec une présentation non spécifique associant colique néphrétique et hématurie. La prise en charge de ces épisodes inclut le contrôle de la douleur et l'hydratation. Pour les lithiases rénales récidivantes ou compliquées, la lithotripsie ou la chirurgie peuvent être envisagées [57]. La formation de lithiases rénales doit être prévenue par une hydratation orale suffisante et un régime alimentaire pauvre en oxalates (évitant rhubarbe, épinards, noix, thé, chocolat) et riche en calcium [3].

### Insuffisance rénale aiguë

Chez les patients mucoviscidosiques, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est principalement induite par l'antibiothérapie IV par aminosides, avec un sur-risque de développer une IRA au cours d'un traitement par gentamycine par rapport à la tobramycine [60]. Une méta-analyse récente, comparant une administration IV unique quotidienne à une administration IV trois fois par jour d'aminosides, dans le cadre du traitement des exacerbations respiratoires, rapporte une efficacité comparable entre les deux schémas d'administration, mais avec une moindre néphrotoxicité de l'administration unique quotidienne [61]. En plus de l'exposition aux aminosides, un second facteur de risque est souvent associé : insuffisance rénale chronique préexistante, diabète, déshydratation ou usage concomitant d'un autre traitement néphrotoxique. D'autres médicaments peuvent être impliqués dans le développement d'une IRA : céphalosporines, colistine, AINS, amphotéricine ou ciprofloxacine. Afin de prévenir les IRA induites par les médicaments, il est recommandé d'utiliser préférentiellement

la tobramycine une administration IV unique quotidienne lorsque la situation le permet, avec une surveillance biologique par dosage plasmatique de la concentration maximale et résiduelle de l'antibiotique (aminosides ou glycopeptides), et d'éviter la co-administration d'un médicament néphrotoxique [3]. La gentamycine ne doit pas être utilisée pour traiter les exacerbations respiratoires [62]. Une vigilance particulière doit être apportée aux patients avec antécédents de diabète et/ou insuffisance rénale chronique préexistante. Les recommandations du groupe de travail britannique sur les antibiotiques dans la mucoviscidose (*UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group*) recommandent de réaliser un dosage plasmatique de la créatinine avant l'administration de la première dose d'aminosides, et de renouveler ce dosage avant la huitième dose [63]. Avec le vieillissement de la population mucoviscidosique, une augmentation du risque d'IRA secondaire à un traitement néphrotoxique est susceptible d'être observée dans les prochaines années.

## Complications médicamenteuses

### Allergies médicamenteuses

Le risque de développement d'une réaction d'hypersensibilité (RHS) à l'introduction d'un nouveau médicament n'a jamais été évalué prospectivement chez les patients adultes atteints de mucoviscidose. L'allergie n'est pas particulièrement surreprésentée dans cette population, en dehors de l'ABPA [28]. Chez les patients mucoviscidosiques, l'incidence des RHS aux antibiotiques est rapportée comme étant plus de trois fois supérieure à celle de la population générale [64,65]. Ce sur-risque est probablement lié à une exposition cumulée aux antibiotiques supérieure, et à la nature hautement immunogène des antibiotiques fréquemment utilisés dans les exacerbations respiratoires (bêta-lactamines). Dans plusieurs études, des manifestations cliniques variées ont été considérées comme des RHS, alors que la plupart n'en remplissaient probablement pas les critères [66]. La RHS de type 1 est médiée par les IgE et conduit à l'apparition immédiate de symptômes (<1h) après l'exposition : anaphylaxie, rash cutané urticariant ou angio-oedème. Les RHS non médiées par les IgE sont retardées, et surviennent dans les jours ou les semaines suivant l'exposition. Les symptômes peuvent associer fièvre, neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, rash cutané maculo-papuleux, vascularite ou atteinte cutanée sévère médicamenteuses (syndrome de Stevens-Johnson/Lyell, DRESS-syndrome, pustulose exanthématique aiguë généralisée) [67]. La majorité des RHS rapportés dans la mucoviscidose sont des réactions retardées [68] et la prévalence de la RHS de type 1 vraie est sans doute surestimée dans cette population [69,70]. Pour les patients présentant une RHS de type 1, et pour lesquels aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible, un protocole de désensibilisation peut être envisagé [71], avec un taux de succès de l'ordre de 65 % [65]. Une hospitalisation doit être programmée pour l'introduction de tout nouvel antibiotique chez les patients à risque (notamment en cas d'antécédent de RHS de type 1), et des instructions écrites sur la conduite à tenir en cas d'urgence doivent être remises aux patients en cas de traitement

**Tableau 4** Principales mesures de prévention des complications non respiratoires de la mucoviscidose.

Complications	Stratégies préventives
Déshydratation aiguë hyponatrémique	Eviter l'exercice physique en période de fortes chaleurs Augmenter les apports hydro-sodés en cas d'exercice physique et/ou fortes chaleurs
Pancréatite aiguë	Eviter la consommation d'alcool ou de tabac, en particulier en cas d'antécédent de pancréatite aiguë
Syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID)	Hydratation suffisante et laxatives oraux au long cours
Lithiase biliaire	Réévaluation/majoration de la supplémentation en enzymes pancréatiques en prévention secondaire après un premier épisode de SOID Surveillance échographique annuelle en cas de lithiase biliaire asymptomatique Cholécystectomie en cas de lithiase biliaire compliquée
Lithiase rénale symptomatique	Hydratation suffisante Régime alimentaire pauvre en oxalates, riche en calcium
Insuffisance rénale aiguë	Hydratation suffisante Eviter l'usage concomitant de médicaments néphrotoxiques Préférer la tobramycine IV à la gentamycine, à administrer en une injection quotidienne Surveillance pharmacologique lors de l'usage d'aminoacides ou glycopeptides et monitorage régulier de la créatininémie durant la cure
Hypersensibilité de type I aux antibiotiques (RHS)	Protocole de désensibilisation pour les antibiotiques essentiels en l'absence d'alternative thérapeutique Instructions écrites sur la conduite à tenir en cas de RHS au cours d'une cure IV à domicile

ambulatoire (cure antibiotique IV à domicile) [3]. En dehors des RHS, de nombreux effets secondaires des antibiotiques peuvent survenir chez les patients mucoviscidosiques, en particulier au cours des cures IV. Les symptômes peuvent être non spécifiques (vertiges, paresthésies, céphalées, nausées, vomissements), et être à l'origine d'interruptions thérapeutiques, complexifiant la prise en charge des exacerbations respiratoires.

### Colite à *Clostridium difficile*

Les patients mucoviscidosiques sont à haut risque d'acquisition de *Clostridium difficile* du fait d'une exposition élevée aux antibiotiques, d'hospitalisations fréquentes, de la réduction de l'acidité gastrique [72]. Une étude récente rapporte un taux de portage asymptomatique de 50 % de ce germe dans la population mucoviscidosique, alors qu'il n'est que de 2 % dans un cas témoin de sujets sains [73]. Deux tiers des porteurs asymptomatiques sont également positifs pour la toxine. Malgré ce portage asymptomatique très fréquent, la survenue d'une colite à *C. difficile* reste rare dans cette population [74], probablement en raison d'une capacité supérieure à générer une réponse immunitaire humorale robuste dirigée contre les toxines du *C. difficile* [75]. En cas d'infection à *C. difficile*, la présentation clinique peut être atypique [76] conduisant à un retard diagnostique et thérapeutique. Les recommandations internationales récentes de prise en charge de la colite à *C. difficile* dans la population générale peuvent être utilisées pour les patients mucoviscidosiques [77]. Le traitement de première ligne doit inclure la vancomycine

administrée par voie orale ou la fidaxomycine. Le métronidazole ne doit être utilisé qu'en cas d'indisponibilité de la vancomycine ou fidaxomycine ou si un traitement intraveineux semble nécessaire. Pour les récidives de colite à *C. difficile*, la transplantation fécale doit être envisagée [78]. Les probiotiques sont actuellement en cours d'évaluation dans cette indication.

### Complications liées aux dispositifs intravasculaires

L'accès veineux périphérique peut devenir difficile chez des patients recevant des cures répétées d'antibiothérapie IV. Les cathéters veineux centraux, incluant le cathéter central d'insertion périphérique (PICC line) ou la chambre implantable, sont fréquemment utilisés dans cette population. Ces deux types de dispositifs sont susceptibles d'induire des complications locales ou systémiques. Toutefois, le taux de complications reste faible dans la population mucoviscido-sique adulte [79–84].

Les complications les plus fréquentes des PICC line comprennent l'occlusion (18–21 %) et les douleurs (18 %) [80,85]. La thrombose veineuse profonde (Fig. 2C) symptomatique est décrite dans 2–8 % des cas [80,86], et les taux de complications infectieuses sont très faibles (0–0,8 %) [80,82]. Une étude récente multicentrique a identifié plusieurs facteurs de risque de complications des PICC line : dénutrition, altération de la fonction respiratoire, infection à *Burkholderia cepacia* spp., répétition de poses de PICC line ( $\geq 5$  cathéters), antécédent de complication de PICC line antérieure, usage d'un cathéter de gros calibre et/ou d'un

cathéter à double lumière [82]. Les chambres implantables peuvent être responsables de thromboses, d'embolies pulmonaires, de syndrome cave supérieur, occlusion, sténose, septicémie, et pneumothorax [83]. Le taux de thromboses symptomatiques varie entre 3,5 % et 16,4 % [87,88] et le taux d'infections reste faible, avec une incidence comprise entre 0 et 9 % [83,89]. Les infections fongiques sont les plus fréquentes (particulièrement *Candida* spp) [83,89].

L'occlusion de PICC line peut être résolue par l'injection de sérum salé ou d'urokinase [80]. La prévention et la prise en charge des infections de cathétérés intravasculaires doivent être guidées par les recommandations récentes sur le sujet [90,91]. Actuellement, la littérature scientifique manque d'études contrôlées évaluant la prise en charge thérapeutique d'une thrombose de PICC line ou de chambre implantable. Différentes stratégies ont été rapportées, incluant l'anticoagulation systémique (héparine IV, héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée) avec des durées variables de traitement, la thrombolyse IV [92], la thrombolyse dirigée par le cathéter, l'angioplastie ou la pose de stent par voie percutanée [81,87].

## Conclusion

La durée de vie des patients mucoviscidoses a significativement augmenté ces dernières années, grâce à l'amélioration de la prise en charge pluridisciplinaire de la maladie, et le développement de stratégies thérapeutiques nouvelles, permettant le restauration partielle de la fonction de la protéine CFTR [2,93]. Une importante croissance du nombre de patients adultes est attendue dans les prochaines années avec un vieillissement de cette population. La prévention et la prise en charge adaptée des complications aigües respiratoires ou non respiratoires (Tableau 4) est l'un des éléments importants pour continuer à réduire la morbidité de la maladie, et améliorer la qualité de vie de cette population mucoviscidose émergente.

## Déclaration de liens d'intérêts

Clémence Martin a reçu des honoraires pour sa participation à des conférences, l'élaboration de formations ou sa participation à des congrès ou à des groupes d'experts de Boehringer Ingelheim, Chiesi et Zambon. Pierre-Régis Burgel a reçu des honoraires pour sa participation à des conférences et/ou des groupes d'experts de Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Novartis, Pfizer, Teva, Vertex.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abély M, et al. Causes of death in French cystic fibrosis patients: the need for improvement in transplantation referral strategies ! J Cyst Fibros 2016;15:204–12.
- [2] Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J 2015;46:133–41.
- [3] Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018;17:153–78.
- [4] Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2011;17:442–7.
- [5] Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev 2013;22:205–16.
- [6] Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:CD001917.
- [7] Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD006682.
- [8] Fauroux B, Burgel P-R, Boelle P-Y, Cracowski C, Murris-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. Respir Care 2008;53:1482–9.
- [9] Noone PG. Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. Thorax 2008;63:5–7.
- [10] Moran F, Bradley J. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003;2:CD002769.
- [11] Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax 2008;63:72–7.
- [12] Justicia JL, Solé A, Quintana-Gallego E, Gartner S, de Gracia J, Prados C, et al. Management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: still an unmet medical need in clinical practice. Expert Rev Respir Med 2015;9:183–94.
- [13] Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD002203.
- [14] Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:298–306.
- [15] Martin C, Coolen N, Wu Y, Thévenot G, Touqui L, Prulière-Escabasse Y, et al. CFTR dysfunction induces vascular endothelial growth factor synthesis in airway epithelium. Eur Respir J 2013;42:1553–62.
- [16] Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. Chest 2005;128:729–38.
- [17] Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An interventionist's guide to hemoptysis in cystic fibrosis. RadioGraphics 2018;38:624–41.
- [18] Town JA, Aitken ML. Deaths related to bronchial arterial embolization in patients with cystic fibrosis: three cases and an institutional review. Chest 2016;150:e93–8.
- [19] Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, Li Q, Dryllis G, Pittsiou G, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. J Thorac Dis 2014;6:S480–7.
- [20] Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD007481.
- [21] Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulsey T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. Chest 2005;128:720–8.
- [22] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD010288.
- [23] Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy J 2015;45:1765–78.
- [24] Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med 2017;12:74–82.
- [25] Carsin A, Romain T, Ranque S, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C, Mège J-L, et al. Aspergillus fumigatus in cystic fibrosis:

## Complications respiratoires et non respiratoires chez l'adulte mucoviscidosique

11

- an update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2017;72:1632–42.
- [26] Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutson AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis SFoundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:S225–64.
- [27] Dourdes G, Berger P, Refait J, Macey J, Bui S, Delhaes L, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in cystic fibrosis: MR imaging of airway mucus contrasts as a tool for diagnosis. *Radiology* 2017;285:261–9.
- [28] Burgel P-R, Paugam A, Hubert D, Martin C. *Aspergillus fumigatus* in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist* 2016;9:229–38.
- [29] Nové-Josserand R, Grard S, Auzou L, Reix P, Murris-Espin M, Brémont F, et al. Case series of omalizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:190–7.
- [30] Gilchrist FJ, Samuels M, Klafkowska G, Watson NA, Lenney W. Pneumomediastinum and hyponatraemic dehydration as presenting features of cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2013;42:1760–2.
- [31] Rendle-Short J. Fibrocystic disease of the pancreas presenting with acute salt depletion. *Arch Dis Child* 1956;31:28–30.
- [32] Desmazes-Dufeu N, Hubert D, Burgel P-R, Kanaan R, Vélea V, Dusser D. Severe dehydration and August 2003 heat wave in a cohort of adults with cystic fibrosis. *Presse Med* 2005;34:647–8.
- [33] Durno C, Corey M, Zielienski J, Tullis E, Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857–64.
- [34] Dray X, Marteau P, Bienvenu T, Dusser D, Hubert D. Discussion on genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2003;125:1286.
- [35] Ooi CY, Dorfman R, Cipolla M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011;140:153–61.
- [36] Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:157–60.
- [37] De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005;115:e463–9.
- [38] Maléth J, Balázs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;148 [427e16–439e16].
- [39] Kadiyala V, Lee LS, Banks PA, Suleiman S, Paulo JA, Wang W, et al. Cigarette smoking impairs pancreatic duct cell bicarbonate secretion. *J Pancreas* 2013;14:31–8.
- [40] Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096–101.
- [41] Munck A, Alberti C, Colombo C, Kashirskaya N, Ellemunter H, Fotoulaki M, et al. International prospective study of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis: associated factors and outcome. *J Cyst Fibros* 2016;15:531–9.
- [42] Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, Munck A, Hauser B, Walkowiak J, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:38–42.
- [43] Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiogr Rev Publ* 2006;26:679–90.
- [44] Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2011;10:S24–8.
- [45] Green J, Gilchrist FJ, Carroll W. Interventions for preventing distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD012619.
- [46] Abraham JM, Taylor CJ. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J Cyst Fibros* 2017;16:S40–9.
- [47] Artul S, Artoul F, Habib G, Abboud N. Transient intussusception: rare cause of abdominal pain in cystic fibrosis. *BMJ Case Rep* 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-201259> [pii: bcr2013201259].
- [48] Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, Ho T, Thippanna CM, Ali A, et al. Intussusception in adults with cystic fibrosis: a case series with review of the literature. *Dig Dis Sci* 2011;56:3695–700.
- [49] Thorsteinsson M, Burgdorf SK, Penninga L. Intussusception in an adult with cystic fibrosis successfully reduced with contrast enema. *BMJ Case Rep* 2015, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2015-209466> [pii: bcr2015209466].
- [50] Al-Abed Y, Al Abed Y, Hameed W, Roy J, Kumar APS. Appendicitis in an adult patient with cystic fibrosis: a diagnostic challenge. *Gut* 2007;56:1799–800.
- [51] Shields MD, Levison H, Reisman JJ, Durie PR, Canny GJ. Appendicitis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:307–10.
- [52] Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med* 2017;78:38–43.
- [53] Keyzer C, Knoop C, Van Wettere M, Dehu M, Gosset N, De Maertelaer V, et al. Cystic fibrosis: unenhanced CT description of the appendix in asymptomatic adults. *Am J Roentgenol* 2014;202:759–64.
- [54] Assis DN, Debray D. Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:S62–9.
- [55] Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:116–24.
- [56] Curry MP, Hegarty JE. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:147–53.
- [57] Wilcock MJ, Ruddick A, Gyi KM, Hodson ME. Renal diseases in adults with cystic fibrosis: a 40 year single centre experience. *J Nephrol* 2015;28:585–91.
- [58] Terribile M, Capuano M, Cangiano G, Carnovale V, Ferrara P, Petrarulo M, et al. Factors increasing the risk for stone formation in adult patients with cystic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1870–5.
- [59] Perez-Brayfield MR, Caplan D, Gatti JM, Smith EA, Kirsch AJ. Metabolic risk factors for stone formation in patients with cystic fibrosis. *J Urol* 2002;167:480–4.
- [60] Smyth A, Lewis S, Bertenshaw C, Choonara I, McGaw J, Watson A. Case-control study of acute renal failure in patients with cystic fibrosis in the UK. *Thorax* 2008;63:532–5.
- [61] Smyth AR, Bhatt J, Nevitt SJ. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD002009.
- [62] Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CMT, et al. Optimization of anti-pseudomonad antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:1047–61.
- [63] Site internet de U.K, Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Third Edition; 2009 [Disponible sur : <http://www.cysticfibrosis.org.uk>].
- [64] Burrows JA, Nissen LM, Kirkpatrick CMJ, Bell SC. Beta-lactam allergy in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:297–303.

- [65] Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:205–11.
- [66] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–16.
- [67] Wright MFA, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2018;27:9–12 [1016/j.prrv.2018.01.003].
- [68] Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate  $\beta$ -lactam reactions in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:369–75.
- [69] Caimmi S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, Bousquet P-J, Chiron R, Demoly P. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics. *Clin Transl Allergy* 2012;2:10.
- [70] Petroni DH, Aitken ML, Ham E, Chung S, Menalia L, Altman MC, et al. Approach to the evaluation of adverse antibiotic reactions in patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:378–81.
- [71] Legere HJ, Palis RI, Rodriguez Bouza T, Uluer AZ, Castells MC. A safe protocol for rapid desensitization in patients with cystic fibrosis and antibiotic hypersensitivity. *J Cyst Fibros* 2009;8:418–24.
- [72] Egressy K, Jansen M, Meyer KC. Recurrent Clostridium difficile colitis in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Cyst Fibros* 2013;12:92–6.
- [73] Burke DG, Harrison MJ, Fleming C, McCarthy M, Shortt C, Sulaiman I, et al. Clostridium difficile carriage in adult cystic fibrosis (CF); implications for patients with CF and the potential for transmission of nosocomial infection. *J Cyst Fibros* 2017;16:291–8.
- [74] Pant C, Sferra TJ, Deshpande A, Olyaei M, Gilroy R, Anderson MP, et al. Clostridium difficile infection in hospitalized patients with cystic fibrosis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1547–8.
- [75] Monaghan TM, Negm OH, MacKenzie B, Hamed MR, Shone CC, Humphreys DP, et al. High prevalence of subclass-specific binding and neutralizing antibodies against Clostridium difficile toxins in adult cystic fibrosis sera: possible mode of immunoprotection against symptomatic *C. difficile* infection. *Clin Exp Gastroenterol* 2017;10:169–75.
- [76] Piccolo F, Tai AS, Ee H, Mulrennan S, Bell S, Ryan G. Clostridium difficile infection in cystic fibrosis: an uncommon but life-threatening complication. *Respirol Case Rep* 2017;5:e00204.
- [77] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:987–94.
- [78] Dunwoody R, Steel A, Landy J, Simmonds N. Clostridium difficile and cystic fibrosis: management strategies and the role of faecal transplantation. *Paediatr Respir Rev* 2018;26:16–8.
- [79] Royle TJ, Davies RE, Gannon MX. Totally implantable venous access devices – 20 years' experience of implantation in cystic fibrosis patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:679–84.
- [80] Dupont C, Gouya H, Panzo R, Hubert D, Correas J-M, Agrario L, et al. Complications of peripherally inserted central catheters in adults with cystic fibrosis or bronchiectasis. *J Vasc Access* 2015;16:245–9.
- [81] Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, Stokes KB, Robertson CF. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998;53:285–9.
- [82] May TL, Gifford AH, Lahiri T, Black A, Trang J, Cornell AG, et al. Complications of long and intermediate term venous catheters in cystic fibrosis patients: a multicenter study. *J Cyst Fibros* 2018;17:96–104.
- [83] McCarthy C, O'Carroll O, O'Brien ME, McEnery T, Franciosi A, Gunaratnam C, et al. Risk factors for totally implantable venous access device-associated complications in cystic fibrosis. *Ir J Med Sci* 2018;187:429–34.
- [84] Rodgers HC, Liddle K, Nixon SJ, Innes JA, Greening AP. Totally implantable venous access devices in cystic fibrosis: complications and patients' opinions. *Eur Respir J* 1998;12:217–20.
- [85] Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med* 2017;46:e125–38.
- [86] Mermis JD, Strom JC, Greenwood JP, Low DM, He J, Stites SW, et al. Quality improvement initiative to reduce deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in adults with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1404–10.
- [87] Aitken ML, Tonelli MR. Complications of indwelling catheters in cystic fibrosis: a 10-year review. *Chest* 2000;118:1598–602.
- [88] Kariyawasam HH, Pepper JR, Hodson ME, Geddes DM. Experience of totally implantable venous access devices (TIV ADs) in adults with cystic fibrosis over a 13-year period. *Respir Med* 2000;94:1161–5.
- [89] Munck A, Malbezin S, Bloch J, Gerardin M, Lebourgeois M, Derelle J, et al. Follow-up of 452 totally implantable vascular devices in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:430–4.
- [90] O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162–93.
- [91] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1–45.
- [92] Hassan T, Chotirmall SH, Low TB, Flynn MG, McElvaney NG, Gunaratnam C. Thrombolysis for indwelling catheter related thrombosis and superior vena cava obstruction in cystic fibrosis: a case series. *Ir J Med Sci* 2010;179:469–70.
- [93] Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel P-R, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:420–8.