



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Aérosolthérapie : tests de provocation, risques infectieux, bronchiolites et pathologie ORL. Aérosolstorming du GAT, Paris 2011

Inhalation therapy: Provocation tests, infectious risks, acute bronchiolitis and ENT diseases. GAT aerosolstorming, Paris 2011

M. Dres^a, A. Ferre^a, M.-H. Becquemin^b,
J.-F. Dessanges^b, G. Reyckler^c, M. Durand^d,
V. Escabasse^e, E. Sauvaget^f, J.-C. Dubus^{f,*}

^a Service de pneumologie et réanimation, Hôtel-Dieu, université Paris Descartes, 75004 Paris, France

^b Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 43-87, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^c Service de pneumologie, clinique universitaire Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

^d Service d'ORL, CH le Puy-en-Velay, 43000 Puy-en-Velay, France

^e Service d'ORL et de chirurgie cervicofaciale, CHI et CHU H.-Mondor, 94000 Créteil, France

^f CNRS URMITE 6236, unité de pneumologie et médecine infantile, Aix-Marseille université, CHU Timone-Enfants, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

Reçu le 30 juillet 2011 ; accepté le 29 novembre 2011

Disponible sur Internet le 12 novembre 2012

MOTS CLÉS

Aérosolthérapie ;
Risques infectieux ;
ORL

Résumé Les communications de la réunion 2011 du GAT sont rapportées dans ce second article consacré aux modalités pratiques de la réalisation des tests de provocation bronchique et aux risques infectieux liés à la réalisation de l'aérosolthérapie. Les récentes avancées sur la place du sérum salé hypertonique nébulisé dans le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson et de la nébulisation en général dans les pathologies nasosinusiennes sont également décrites. © 2012 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Jean-christophe.dubus@ap-hm.fr (J.-C. Dubus).

KEYWORDS

Nebulization;
Infectious risks;
ENT

Summary Communications from the 2011 meeting of the GAT are reported in this second article on the practical management of bronchial provocation tests and infectious risks associated with the use of nebulization. Recent advances on the role of nebulized hypertonic saline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and of the nebulization in sinus diseases are also reported.

© 2012 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Cela est le second des deux articles rapportant la réunion 2011 du groupe de travail sur l'aérosolthérapie (GAT) de la SPLF («Aérolstorming»). En l'espace d'une journée, les différents aspects des traitements inhalés ont été abordés par des intervenants de tous horizons. Lors de l'introduction, J.-C. Dubus a rappelé l'existence de recommandations européennes sur la pratique de l'aérosolthérapie publiées dans l'*European Respiratory Journal* cette année [1].

Le premier article abordant cette réunion a porté sur les chambres d'inhalation, les critères de choix des dispositifs, la modélisation du dépôt respiratoire, la réglementation sur la nébulisation et les idées reçues en matière d'inhalothérapie.

Ici seront successivement abordées les bonnes pratiques de la réalisation des tests de provocation bronchique (TPB), le point de vue des oto-rhino-laryngologistes sur la place des aérosols dans le traitement des pathologies nasosinu-siennes, le traitement de la bronchiolite aiguë du nourrisson par la nébulisation de sérum salé hypertonique et la question des risques infectieux liés aux nébulisations et leurs conséquences pratiques.

Les tests de provocation bronchique

Le diagnostic d'asthme est avant tout clinique. Les TPB ne sont donc pas destinés à remplacer l'interrogatoire et l'examen clinique. L'objectif est de rappeler ici les principales indications et contre-indications des TPB et leurs aspects pratiques.

La principale indication des TPB à la méthacholine (MCh) est d'exclure, en cas de doute, le diagnostic d'asthme. En 1998, les recommandations médicales opposables retenir quatre indications pour la réalisation d'un TPB :

- recherche d'hyperréactivité bronchique (HRB) chez les plongeurs ;
- recherche d'asthme professionnel ;
- recherche d'HRB chez le sportif de haut niveau ;
- toux chronique isolée sans cause évidente.

Préparation

La préparation d'un test de bronchoconstriction s'effectue en quatre étapes :

- il faut s'assurer de l'absence de contre-indication (absolue ou relative). Un VEMS inférieur à 50% de la valeur théorique est une contre-indication absolue. Cependant,

lors de syndrome restrictif avec diminution de la CVF et rapport VEMS/CVF proche des normes, cette contre-indication devient relative. L'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral récents (inférieurs à trois mois) ainsi que l'hypertension artérielle non contrôlée contre-indiquent la réalisation du test. La présence d'un anévrisme aortique ou cérébral est potentiellement source de danger et doit inciter à l'abstention. La même attitude s'applique à un patient incapable de comprendre les manœuvres nécessaires et les implications du test [2]. De façon plus générale, la réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires ne doit pas avoir lieu dans des contextes de barotraumatismes (pneumothorax), d'hémoptysie active, de tuberculose bacillifère et de gestes pleuraux récents (biopsies ou ponctions pleurales). Il est également prudent d'attendre quelques jours après une biopsie transbronchique ou un lavage bronchoalvéolaire. D'autres situations sont ouvertes au débat, comme par exemple un VEMS compris entre 50 et 70% de la théorique ou une crise d'asthme récente. Ces conditions plaident pour renforcer la discussion avec le médecin prescripteur et nécessitent d'encadrer le test de certaines précautions (dose de départ à 25 µg de MCh, préparation préalable d'une nébulisation de bronchodilatateur, oxygénothérapie...). D'autres circonstances encore peuvent être délicates et constituent des contre-indications relatives : HTA non contrôlée, épilepsie sous traitement, grossesse et allaitement ;

- le deuxième préalable à la réalisation du test est de s'enquérir de la nature des traitements consommés par le patient et susceptibles de perturber l'interprétation (β² agonistes de courte et longue durée d'action, β-bloquants, antileucotriènes, théophylline, cromones, antihistaminiques, etc.) ;
- l'existence d'une exposition récente à un allergène doit également être recherchée ;
- enfin, il faut s'enquérir d'une consommation, quelques heures avant le test, de café, chocolat, tabac.

Ces quatre étapes préalables au test peuvent être évaluées au moyen d'un questionnaire standardisé à remplir avant chaque épreuve.

Test à la méthacholine

Il existe deux méthodes pour la réalisation du TPB. La méthode dosimétrique, actuellement la plus utilisée en France, permet le contrôle précis et reproductible de la dose de MCh délivrée au patient tout en limitant la contamination de l'air ambiant pour le personnel soignant. Cette

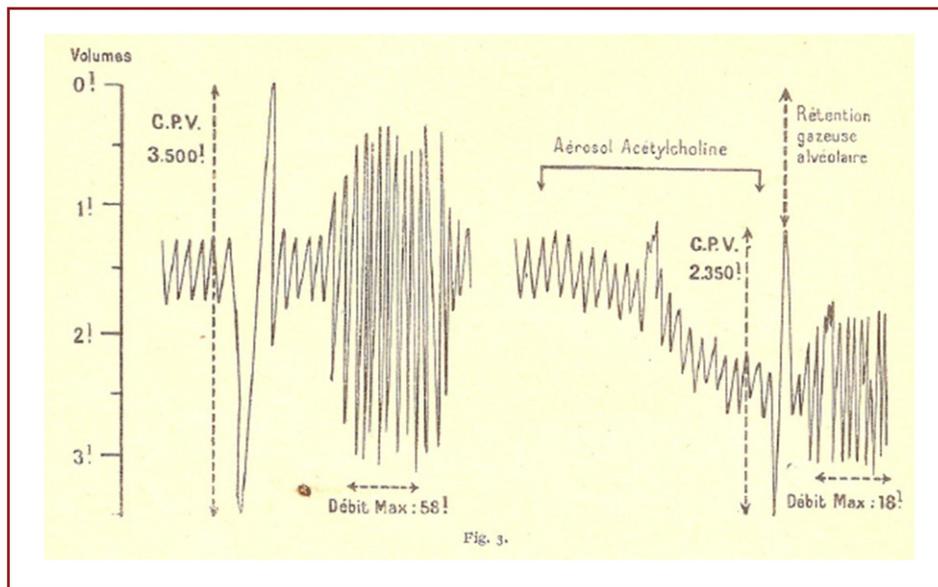


Figure 1. Première démonstration d'une hyperréactivité bronchique par R. Tiffeneau (Paris Médical 1947).

méthode consiste à rechercher la dose de MCh nécessaire pour abaisser le VEMS de 20%. On parle alors de PD20 [3].

Historiquement, c'est R. Tiffeneau qui a mis au point dès 1940, l'Aerosolan®, un compresseur capable de générer un aérosol avec réchauffeur. En 1944, Tiffeneau enregistrait la première mesure d'HRB sous aérosol de MCh (Fig. 1). Le stimulus chimique actuel recommandé en pratique clinique courante est toujours la MCh. Elle s'avère plus stable que l'acétylcholine et mieux tolérée que l'histamine [4]. La procédure commence par la préparation de l'aérosol d'ACh. Il est nécessaire de contrôler la production de l'aérosol par double pesée du nébuliseur [5]. L'étalonnage s'effectue à l'aide d'une seringue, munie d'un filtre, adaptée à la sortie de l'embout buccal du nébuliseur. Le capteur de débit du dosimètre est relié à l'autre sortie du nébuliseur. Les mouvements de piston de la seringue activent le dosimètre qui provoque la nébulisation. Le nébuliseur est pesé avant et après un nombre donné de mouvements de

la seringue: en pratique, on repèse après dix activations (Fig. 2).

Conditions et protocole de réalisation

Certains pré-requis au test conditionnent une exécution en toute sécurité: local bien ventilé, personnel formé et non asthmatique, médecin à proximité. Une source d'oxygène disponible, d'accès rapide et simple, ainsi qu'un aérosol de β^2 agoniste prêt à l'emploi sont indispensables pour assurer le traitement d'une bronchoconstriction intense. La suite de la procédure réside dans la préparation du matériel: un dosimètre, deux nébuliseurs (diluant et MCh), un pince-nez et un chronomètre. Lors du test, il est important de s'assurer de la bonne exécution des manœuvres d'inhalation, l'aérosol étant généré uniquement pendant l'inspiration du sujet. La bonne technique doit faire réaliser une expiration jusqu'à la capacité respiratoire fonctionnelle (CRF) suivie d'une

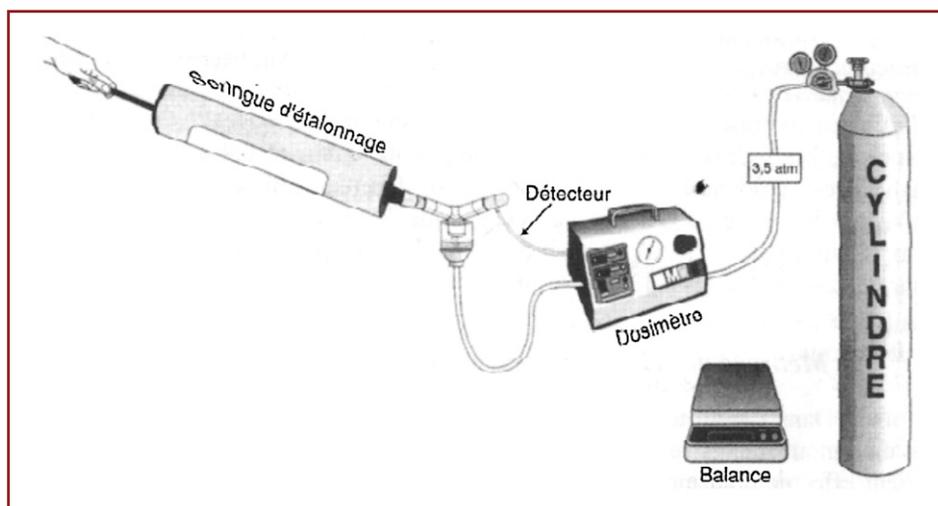


Figure 2. Étalonnage du nébuliseur lorsque celui-ci est actionné par un dosimètre.

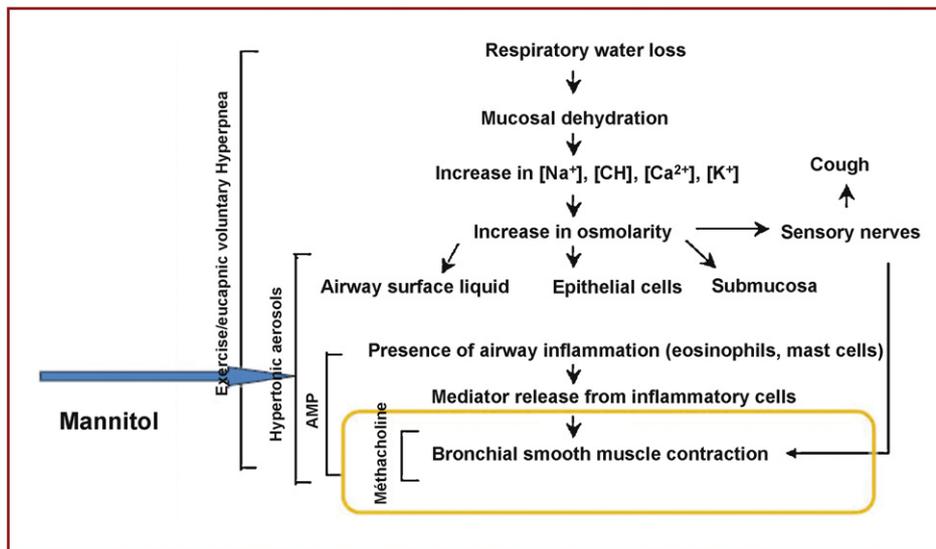


Figure 3. Mode d'action du mannitol sur l'hyperréactivité bronchique. D'après Kippelen, CPLF 2011.

inspiration lente jusqu'à la capacité pulmonaire totale (CPT) pour finir par une apnée de quelques secondes. Le VEMS doit être mesuré à deux reprises, à 30 et 90 secondes après chaque inhalation (il est suggéré de prendre le moins bon VEMS si la manœuvre ventilatoire est correcte et le meilleur si la manœuvre ventilatoire est incorrecte). Le protocole comprend une première manœuvre d'inhalation du diluant sans MCh, le VEMS obtenu étant considéré comme le VEMS de référence. Le protocole se poursuit avec des bouffées de 100 µg de MCh. La première bouffée étant de 100 µg, on double ensuite le nombre de bouffées à chaque palier. Le protocole enchaîne rapidement les inhalations au rythme d'une inhalation toutes les deux minutes pour conserver l'effet cumulatif de la MCh. Le test est arrêté lorsque le VEMS s'abaisse de 20 % ou plus par rapport au VEMS de référence. Si le VEMS chute de 20 %, le test est déclaré positif. Si la dose cumulée de MCh atteint 3100 µg sans chute de VEMS de 20 %, le test est déclaré négatif.

Interprétation

Un test négatif à 3100 µg de Mch n'exclut cependant pas l'existence d'un bronchospasme induit par l'exercice, notamment chez les sportifs de haut niveau ou les plongeurs en scaphandre autonome. De ce fait, si la dose cumulée maximale recommandée est égale à 1500 µg de MCh, elle peut atteindre 3100 µg (+1600 µg) voire 4100 µg (+1000 µg) dans certaines conditions : chez les athlètes pratiquant la compétition, les asthmes professionnels et les patients dont la pente de la courbe dose-réponse est descendante et dont la chute du VEMS est comprise entre 15 et 19 % après 1500 µg ou après 3100 µg de méthacholine [6]. Lors du déroulement du test, l'apparition d'une dyspnée ou de sibilants à l'auscultation doit être prise en compte avant de poursuivre. De même, il peut être prudent d'administrer une demi-dose si la chute du VEMS est comprise entre 15 et 19 %. En cas de réponse négative et de forte suspicion clinique, un autre test de provocation bronchique est recommandé :

test d'hyperventilation isocapnique, test d'effort ou test chimique indirect avec le mannitol [7].

Test au mannitol

Le mannitol utilisé depuis de nombreuses années en nébulisation a été récemment commercialisé sous forme de poudre sèche (Aridol®) (Fig. 3). La poudre est contenue dans des gélules et un dispositif en permet l'ouverture et l'inhalation. Ce test n'utilise pas de dosimètre [8]. Le principe est de reproduire les effets du test d'hyperventilation en air sec conduisant à une hyperosmolarité bronchique, ce qui induit chez l'asthmatique une obstruction des voies aériennes, non présente chez les sujets sains. Ce phénomène provoque une décharge d'histamine par les mastocytes siégeant dans la muqueuse bronchique superficielle (Fig. 4). Le mannitol induit également la production de médiateurs de l'inflammation et notamment de la prostaglandine (PGE2) chez les sujets asthmatiques [9]. Ce test peut constituer une alternative en cas de test classique non concluant.

Conclusion

Les TPB sont utiles pour éliminer le diagnostic d'asthme lorsque la clinique ne le permet pas. Ils doivent faire l'objet d'un protocole rigoureux tant dans la préparation que dans la réalisation. Certaines conditions doivent impérativement faire remettre en question la pertinence de l'indication ou la sécurité de la réalisation.

Aérosolthérapie et pathologies nasosinusiennes

L'utilisation de l'aérosolthérapie dans les pathologies rhinosinusiennes suscite un débat.

La pratique clinique et la logique plaident pour une diffusion locale de certains produits actifs à l'instar de ce qui est réalisé dans les maladies respiratoires bronchiques. Pour-



Figure 4. Spécimen obtenu par plastination.

tant, l'absence de preuve et de donnée validée dans la littérature limitent la généralisation de cette pratique. Dans ses recommandations de 2004, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souligne que « Il n'y a pas d'étude montrant l'intérêt des antibiotiques locaux administrés par aérosolisation dans les infections nasales ou sinusiennes ». Elle ajoute : « Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés ». Cette position repose sur l'absence d'études de modélisation de diffusion de particules dans les cavités rhinosinusiennes. Des avancées dans ce domaine en général et dans le cadre de la mucoviscidose en particulier permettront peut-être de modifier cette position dans les années à venir.

Aérosolthérapie des cavités sinusiennes

Les pathologies rhinosinusiennes sont responsables d'une consommation de soins importants liée aux arrêts de travail, à l'absentéisme scolaire et aux traitements médicaux. En dépit des recommandations évoquées plus haut, la pratique courante, telle que rapportée par l'enquête NUAGES, fait appel à la nébulisation [10]. Concernant la nébulisation en pédiatrie, si le bon corticoïde est généralement prescrit, il l'est malheureusement souvent en association et une prescription sur quatre est faite hors autorisation de mise sur le marché [11]. L'absence de modélisation de l'aérosolthérapie dans les cavités sinusiennes explique la difficulté de faire reposer des recommandations sur des données fiables et reproductibles. Les sinus frontaux et éthmoïdaux antérieurs sont drainés par le méat moyen, les sinus sphénoïdaux et éthmoïdaux postérieurs par le méat supérieur. Cette complexité anatomique suscite la mise au point de modèles de travail conçus à partir du vivant. En effet, les premiers modèles, trop grossiers, étaient éloignés de la réalité anatomique [12]. Les nouveaux bénéficient d'une anatomie affinée. Leur transparence permet la mesure des flux [13]. Malheureusement, la résolution au scanner est médiocre, ce qui limite les possibilités d'analyse. Plus récemment, est



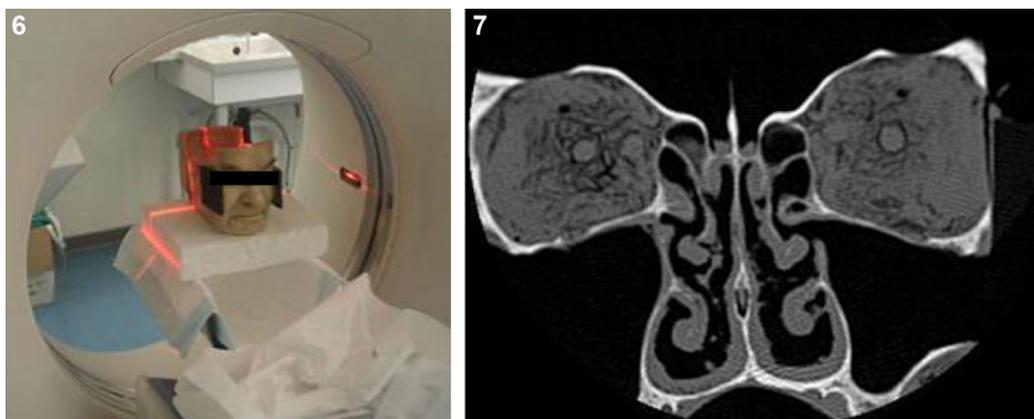
Figure 5. Vue endoscopique du spécimen.

apparue une nouvelle génération de modèles basée sur la plastination. Celle-ci consiste à extraire sous vide l'eau et la graisse des tissus pour les remplacer par une association de silicone, résine époxy et polyester. Il s'agit d'une technique de conservation anatomique topographique et descriptive, permettant d'étudier l'écoulement nasal et la déposition des aérosols à partir de modèles tridimensionnels. Cette technique a été détaillée récemment [14]. Elle évite le comblement des sinus et limite la rétraction des muqueuses. L'étude anatomique par endoscopie montre des modèles proches des conditions cliniques avec une bonne conservation des muqueuses (Fig. 4 et 5). Les modèles plastinés bénéficient d'une bonne résolution au scanner permettant une analyse de la muqueuse (Fig. 6 et 7).

La rhinométrie acoustique est une méthode d'exploration fonctionnelle qui permet de mesurer les dimensions de la fosse nasale dans les cinq premiers centimètres de la cavité nasale. Cet examen aisé à réaliser, fiable et non invasif fait partie du bilan d'obstruction nasale. Appliqué aux modèles plastinés, il retrouve une parfaite symétrie droite-gauche de la partie antérieure de la valve nasale jusqu'aux ostii. Les valeurs des sections transversales sont cohérentes avec celles observées chez les sujets sains décongestionnés. S'agissant de la rhinomanométrie qui mesure les résistances dans les narines, les données sont comparables à celles obtenues chez des sujets sains.

Le dépôt de particules inhalées au sein des cavités sinusiennes des spécimens plastinés est étudié par scintigraphie. Bien qu'étant l'examen de référence, il existe une grande difficulté à mettre en évidence la pénétration des particules marquées dans les sinus maxillaires. Une autre méthode consiste à placer des capteurs d'humidité relative dans les sinus. De cette manière, il est possible d'enregistrer un phénomène de « respiration » des sinus maxillaires (Fig. 8).

Pour préciser l'évaluation du dépôt intrasinusien, Durand et al. ont utilisé la gentamycine nébulisée sur leurs modèles plastinés [14]. Les sinus étaient ensuite rincés de façon à récupérer la gentamycine déposée et la doser par immunochimie. Près de 300 dosages ont été réalisés et comparés à des aérosols « témoins » de sérum physiologique. L'impact



Figures 6 et 7. Scanner d'un spécimen témoin de la conservation des tissus.

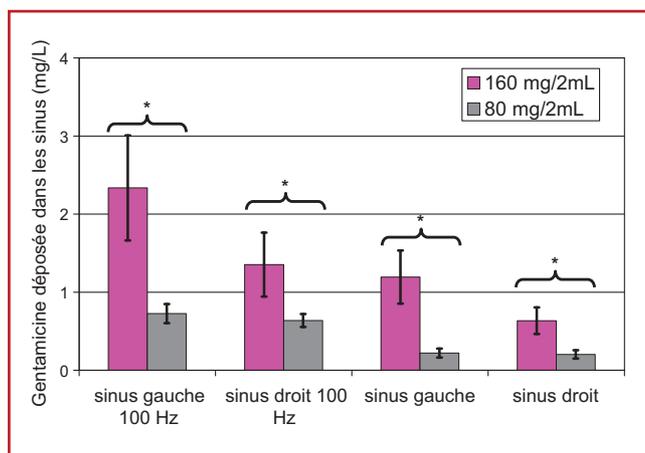


Figure 8. Impact de la charge initiale en gentamicine et du mode de nébulisation sur le dépôt sinusien obtenu.

de la nébulisation a été étudié sur trois paramètres : la charge en gentamicine (80 ou 160 mg pour 2 mL), les caractéristiques anatomiques des spécimens et le mode de nébulisation (simple ou par effet sonique 100 Hz). Ainsi, une augmentation de la charge en gentamicine permet d'augmenter sensiblement le dépôt dans les sinus maxillaires (Fig. 8), mais reste faible (0,01 % au mieux de la dose délivrée). Les conditions anatomiques endonasales influent également sur le dépôt des aérosols. L'effet du son lors de la nébulisation sonique permet d'augmenter la pénétration d'aérosols dans les sinus d'un facteur 2 à 3 selon les conditions de nébulisation. Le mécanisme d'augmentation du dépôt lors de l'effet sonique est ici rapporté à la balance entre la diminution de la taille des particules aérosolisées et l'augmentation du nombre de particules déposées. En résumé, cette approche expérimentale montre que le dépôt sinusien lors des nébulisations de gentamicine sur modèles plastinés est lié à la charge initiale en produit actif, à l'anatomie (meilleur dépôt lorsque les résistances sont abaissées) et à l'effet sonique. Ainsi l'effet sonique augmente le dépôt de particules aérosolisées en paraissant s'affranchir des variations anatomiques et aérodynamiques [15].

En conclusion, cette approche innovante de la description du dépôt sinusien des particules nébulisées montre son

efficacité par la qualité anatomique et le comportement aérodynamique des modèles plastinés comparables à des sujets sains vivants décongestionnés. Le dépôt de particules aérosolisées dans les sinus maxillaires et donc leur passage au niveau du méat moyen est prouvé. Les perspectives sont nombreuses : détermination de la taille idéale des méatotomies chirurgicales, évaluation de la voie inhalée pour vaccination et chimiothérapie, application d'un flux respiratoire aux modèles (temps idéal de nébulisation, phase respiratoire optimale). S'agissant du domaine de la pneumologie, la plastination des poumons ouvre le champ aux études de dépôt de la nébulisation à visée bronchopulmonaire ou encore à l'enseignement de la fibroscopie (Fig. 9).

Aérosolthérapie ORL dans la mucoviscidose

La physiopathologie de l'atteinte ORL au cours de la mucoviscidose repose sur les mêmes mécanismes que ceux mis en jeu dans l'atteinte pulmonaire. L'excès d'absorption de sodium par le canal ENaC lié au dysfonctionnement du canal chlore CFTR provoque une déshydratation du liquide de surface recouvrant l'épithélium respiratoire qui impacte le mucus et altère ainsi le transport mucociliaire. En conséquence, outre une obstruction nasale chronique, les patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter une rhinosinusite chronique source d'infections bactériennes dont le risque est la diffusion pulmonaire. L'expertise du spécialiste est alors indispensable.

Au sein des Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), une équipe ORL spécialisée permet une expertise complète et régulière de la filière rhinosinusienne. L'évaluation comprend un examen clinique incluant le recueil des symptômes, une endoscopie nasale et si nécessaire une imagerie par scanner.

Les patients sont atteints d'une obstruction nasale pour 80 % d'entre eux [16]. Près de 20 % présentent une rhinorrhée purulente permanente et des céphalées frontales ou faciales [17,18]. Lors de l'examen clinique, la nasofibroscopie doit être pratiquée largement. Contre toute attente, cet examen est bien accepté par les enfants et permet un bilan exhaustif de la situation. Il peut révéler une hypertrophie des cornets inférieurs et peut détecter la présence de sécrétions purulentes associées ou non à des polypes aux différents méats sinusiens pouvant gêner la diffusion

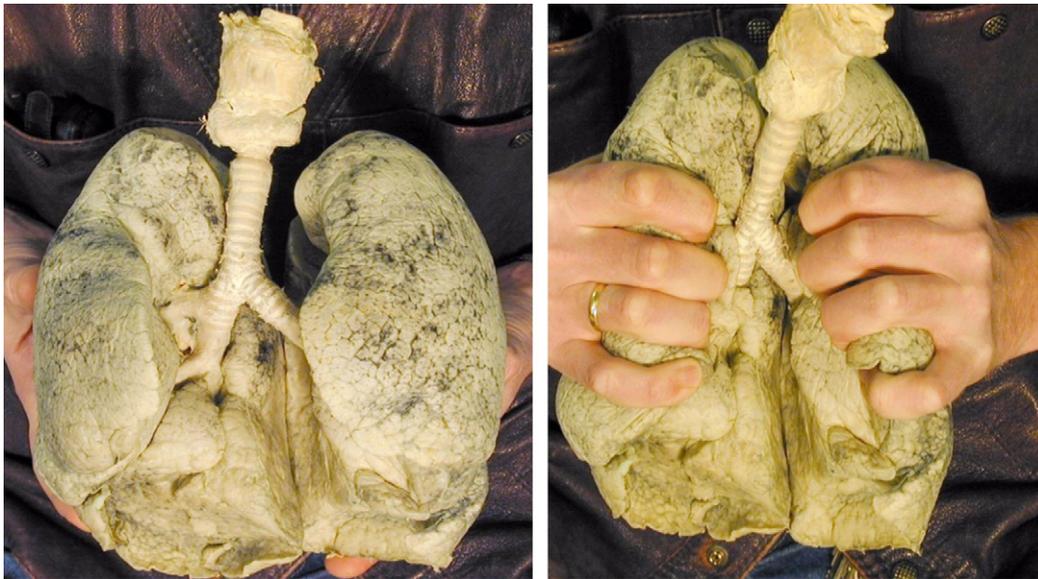


Figure 9. Plastination des poumons, des perspectives multiples...

des nébulisations. L'atteinte sinusienne caractéristique de la mucoviscidose est une rhinosinusite œdémateuse purulente diffuse (Fig. 10). Le scanner des sinus sera demandé par l'ORL pour préciser l'étendue de l'atteinte et rechercher des complications comme les pseudomucocèles qui sont souvent asymptomatiques. Il retrouve classiquement une hypertrophie des cornets et peut mettre en évidence des opacités partielles ou totales des cavités sinusiennes témoignant d'une atteinte diffuse antérieure et postérieure (Fig. 11).

L'objectif de la prise en charge ORL spécialisée est de traiter l'obstruction nasale et les épisodes de surinfections rhinosinusiennes. La première est responsable de troubles du sommeil et peut affecter l'appétit. Quant aux rhinosinuites bactériennes, le nez faisant office de barrière entre

le poumon et le milieu extérieur, leur traitement apparaît impératif afin de ne pas faire le lit des infections en aval. Les prélèvements bactériologiques sinusiens ont donc un intérêt capital pour la prise en charge des patients. L'analyse génotypique de *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* a montré que les souches présentes concomitamment dans les tractus sinusiens et trachéobronchiques étaient identiques [19,20]. De façon intéressante, l'atteinte sinusienne a été identifiée comme facteur prédictif du déclin du VEMS dans une population de 4866 enfants [21].

Le traitement de l'obstruction nasale et de la rhinosinusite œdémateuse purulente est d'abord médical. Le lavage des fosses nasales avec du sérum physiologique représente la

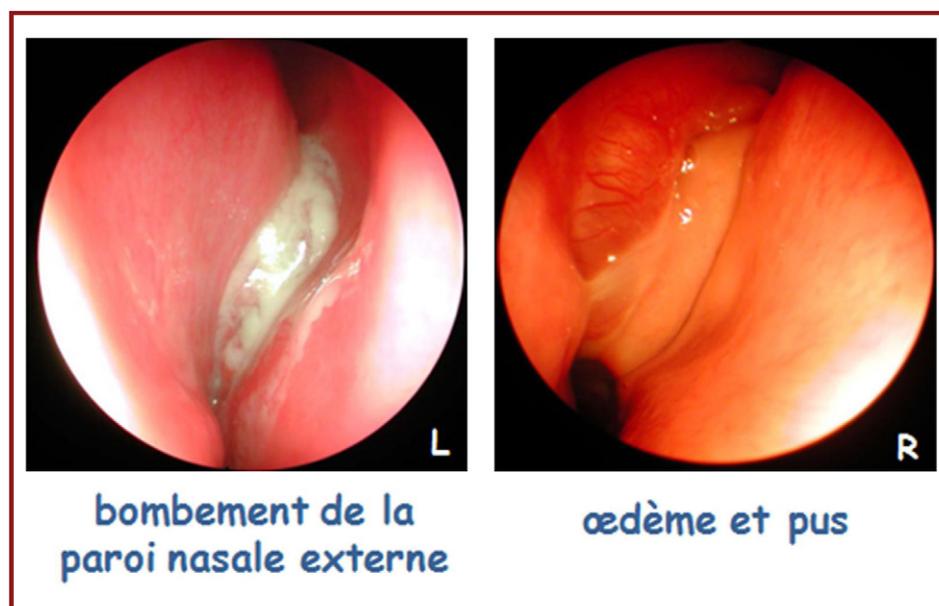


Figure 10. Rhinite œdémateuse purulente.



Figure 11. Opacités partielles ou totales des cavités sinusiennes témoignant d'une atteinte diffuse antérieure et postérieure.

base du traitement afin d'améliorer le drainage mucociliaire. L'adjonction d'antibiotiques nébulisés ou de corticoïdes ou d'antibiotiques per os est ensuite discutée au cas par cas.

Le traitement chirurgical est proposé dans un second temps lorsque les symptômes sont sévères et résistent au traitement médical. L'objectif est de restaurer une ventilation et un drainage satisfaisant, cette intervention permettant en outre d'augmenter l'efficacité des traitements locaux.

Les antibiotiques nébulisés visent à traiter les germes retrouvés dans les prélèvements protégés aux méats moyens. Malheureusement, il existe peu de publications permettant d'édicter des recommandations de bon niveau. On les propose lors d'épisode d'exacerbation ou en préparation à la chirurgie sinusienne. La colimycine et la tobramycine sont les deux agents les plus couramment utilisés [22,23]. L'effet des corticoïdes locaux est peu documenté même si la pratique clinique les associe souvent à la prise en charge. Une étude prospective randomisée en double insu chez des adultes retrouve une réduction significative de la taille des polypes lorsque 200 mg de bêtaméthasone sont administrés en aérosol pendant six semaines comparativement au placebo [24]. Enfin, les nébulisations de RhDNase, efficaces dans la maladie pulmonaire en réduisant la viscosité des sécrétions et l'infiltration des polynucléaires neutrophiles [25], ont été proposées au niveau ORL. Une étude rétrospective réalisée en postopératoire ne retrouve pas d'effet significatif sur la rhinosinusite à partir d'un échantillon de 20 patients [26]. Plus récemment, une étude en double insu retrouve une amélioration du score de qualité de vie [27].

En conclusion, l'atteinte sinusienne est quasi constante dans la mucoviscidose. Elle est responsable d'inconfort pour les patients mais également d'infection chronique avec retentissement sur la fonction respiratoire. Le traitement médical insiste sur l'amélioration du drainage mucociliaire par lavages itératifs au sérum physiologique. La place des corticoïdes locaux n'est pas définie. Les antibiotiques sont incontournables pour traiter une exacerbation. Ainsi, il est impératif de réaliser des prélèvements protégés au niveau

du méat moyen au cours des consultations de suivi pour permettre de dépister le portage nasal et le traiter. Le traitement chirurgical intervient en second ligne lorsque les symptômes sont sévères et résistants aux traitements médicaux. Les études à venir tenteront de mieux préciser leur impact dans la stratégie thérapeutique.

Sérum salé hypertonique nébulisé et bronchiolite aiguë du nourrisson

La bronchiolite aiguë du nourrisson est un problème majeur de santé publique puisqu'elle touche 500 000 nourrissons par an en France (soit un tiers de cette population) avec un taux d'hospitalisation en constante augmentation atteignant actuellement 4% ; elle est, de surcroît, à l'origine de dix décès par an.

Généralités

La bronchiolite aiguë du nourrisson est définie depuis 2000 par l'Anaes comme l'ensemble des bronchopathies d'origine virale touchant les nourrissons. L'agression de l'épithélium respiratoire bronchique par un agent viral constitue le *primum movens* de la physiopathologie. Elle entraîne une nécrose suivie d'une desquamation des cellules ciliées ayant pour conséquences une augmentation de la sécrétion du mucus, une infiltration inflammatoire avec œdème périlobulaire et sous-muqueux, et une déshydratation de la surface des voies aériennes. Il peut donc coexister à ce stade une obstruction mécanique des bronches de petit et moyen calibres, une diminution de la clairance mucociliaire, des atélectasies et une altération des échanges gazeux.

La bronchiolite est une maladie fréquente mais l'arsenal thérapeutique est relativement restreint puisque les traitements ne sont que purement symptomatiques. La désobstruction rhinopharyngée, l'oxygénothérapie quand elle est nécessaire et l'hydratation des nourrissons constituent les premiers éléments à mettre en œuvre. Quant à la kinésithérapie respiratoire, les techniques reposant sur l'augmentation du flux expiratoire restent une pratique courante bien qu'aucune efficacité n'ait été démontrée dans la littérature. Enfin, il est bon de rappeler que les bronchodilatateurs et les corticoïdes n'ont jamais montré leur efficacité dans cette indication et ne doivent, de ce fait, pas être employés [28,29].

Néanmoins, il existe de nouvelles pistes thérapeutiques. Certains travaux se sont attachés à étudier l'Heliox (mélange gazeux d'hélium et d'oxygène) dans les formes sévères mais les résultats de la revue de la littérature ne montrent pas d'efficacité en termes de durée de ventilation mécanique ni même de durée d'hospitalisation [30].

D'autres études se sont intéressées à l'azithromycine, principalement utilisée dans ce contexte pour ses propriétés anti-inflammatoires : ces travaux ont permis de montrer une diminution de l'inflammation locale des voies aériennes dans les modèles animaux (souris) de bronchiolite mais aucune étude n'a encore été réalisée chez le nourrisson [31]. Le montelukast a été étudié dans cette indication avec des résultats contradictoires [32,33].

Nébulisations de sérum salé hypertonique

Certaines études laissent entrevoir un avenir potentiel aux nébulisations de sérum salé hypertonique. Le sérum salé hypertonique assure une triple fonction : il maintient l'hydratation de la surface épithéliale, il diminue la viscosité et l'élasticité des sécrétions grâce à son pouvoir osmotique qui améliore les propriétés rhéologiques du mucus, et enfin il favorise le relargage de PGE2 qui stimule le battement ciliaire, augmente la toux et favorise l'expectoration [34].

Efficacité

La solution de SSH en nébulisation (utilisée à une concentration de 3 %) a fait l'objet de plusieurs travaux notamment dans les bronchiolites sévères des nourrissons hospitalisés. Il est démontré que ce traitement, comparé à des aérosols de sérum salé isotonique, diminue de 24 heures la durée d'hospitalisation (avec une économie de dépenses de santé publique estimée à 150 millions de dollars par an aux États-Unis), améliore les scores cliniques de 20 % à 48 heures et diminue également la toux et les anomalies auscultatoires ; néanmoins ces indices varient selon les études. Il faut aussi noter que ces nébulisations (SSI ou SSH) sont associées quasi-systématiquement, dans ces travaux, à des nébulisations d'adrénaline ou de salbutamol afin de prévenir un éventuel bronchospasme réactionnel [35–39].

De la même manière, cette technique de nébulisation de SSH 3 % a été évaluée dans la prise en charge des bronchiolites aux urgences et à domicile qui ont un degré de gravité moindre que dans le cas précédent. Les résultats de ces travaux sont moins probants et ne montrent pas de différence significative du taux d'hospitalisation que ce soit avec le SSI ou le SSH 3 % [40–42].

Tolérance

Quelques cas de bronchospasme ont été décrits chez l'enfant et chez l'adulte mais quasiment aucun effet secondaire n'a été rapporté chez le nourrisson. La nébulisation de SSH 3 % seul, sans bronchodilatateur associé, induit chez le nourrisson seulement 1 % (quatre sur 377) d'évènements mineurs (augmentation de la toux) dont un épisode de bronchospasme, soit 0,3 % [43].

Conclusion

D'après ces résultats, il semblerait donc que les nébulisations de SSH 3 % soient efficaces dans le traitement des bronchiolites aiguës du nourrisson hospitalisé, c'est-à-dire dans les formes les plus sévères. Cependant, ces résultats sont à modérer car plusieurs problèmes méthodologiques restent en suspens concernant le nombre de nébulisations nécessaires, le dispositif d'inhalation idéal à utiliser, ou la fréquence de nébulisation. Il existe actuellement 14 études en cours dans le monde sur ce sujet qui ont pour vocation de répondre, entre autres, à ces questions.

Nébulisation et risque infectieux. Conséquences pratiques

L'utilisation des nébuliseurs et des chambres d'inhalation comporte un risque de contamination du matériel par des germes de l'environnement et des patients. Pour éviter ce risque, il peut être utile de réaliser des gestes de désinfection. Toutefois, il apparaît nécessaire de confirmer que le risque de transmission d'agents pathogènes existe bel et bien et que les techniques de nettoyage sont efficaces.

Risque de transmission d'agents infectieux par la nébulisation

Ce risque a été pressenti dans les années 1980. Les travaux s'étant intéressés à cette question ont étudié des populations assez spécifiques, rendant l'extrapolation à l'ensemble des patients présentant une pathologie respiratoire délicate. Il s'agissait de patients de soins intensifs, d'enfants asthmatiques ou atteints de mucoviscidose [44–47]. En soins intensifs, la proportion de nébuliseurs contaminés est très variable, de 3,8 à 68 % [44,45]. Chez les enfants asthmatiques, environ la moitié des appareils sont contaminés [46]. Lors de mucoviscidose, cela peut atteindre 60 % [48]. Les germes retrouvés sur le matériel sont des germes commensaux et environnementaux, mais peuvent aussi être les germes habituellement retrouvés chez ces malades : staphylocoque doré et pyocyanique [48]. Cependant, le risque de contamination semble faible dans les premières 24 heures de traitement. En effet, dans un travail réalisé chez des patients atteints de mucoviscidose, des prélèvements de gorge et de crachats étaient effectués à l'admission de 30 patients hospitalisés pour exacerbation. Parallèlement, des prélèvements étaient obtenus à partir du nébuliseur dans les 24 heures suivant l'admission. Les concentrations de germes provenant des nébuliseurs étaient faibles et concernaient des germes de la peau (*Bacillus*, *Corynebacterium*, *Candida albicans*), alors que l'examen bactériologique des crachats des patients retrouvait essentiellement des bacilles Gram négatif et du pyocyanique [49].

Décontamination

Le risque d'une contamination lié à l'utilisation des nébuliseurs suggère de pratiquer une décontamination. Toutefois, celle-ci pourrait être à l'origine d'une altération des performances. Dans une étude *in vitro*, cinq nébuliseurs ont été analysés au fil du temps alors qu'ils étaient nettoyés après chaque utilisation [50]. Les caractéristiques (débit médicamenteux, distribution des particules) n'étaient pas différentes au terme de 100 utilisations, au contraire des nébuliseurs qui ne bénéficiaient pas d'entretien et qui, eux, présentaient une diminution de leurs performances [50]. Dubus et al. ont également rapporté que la désinfection répétée sur quelques semaines du nébuliseur ne modifiait pas les caractéristiques d'une nébulisation de tobramycine ou de colimycine [51].

L'usure naturelle de ces dispositifs a été investiguée par Merkus et al. au terme de quatre années de suivi. Ces auteurs ont observé que l'entretien augmente la durée d'utilisation,

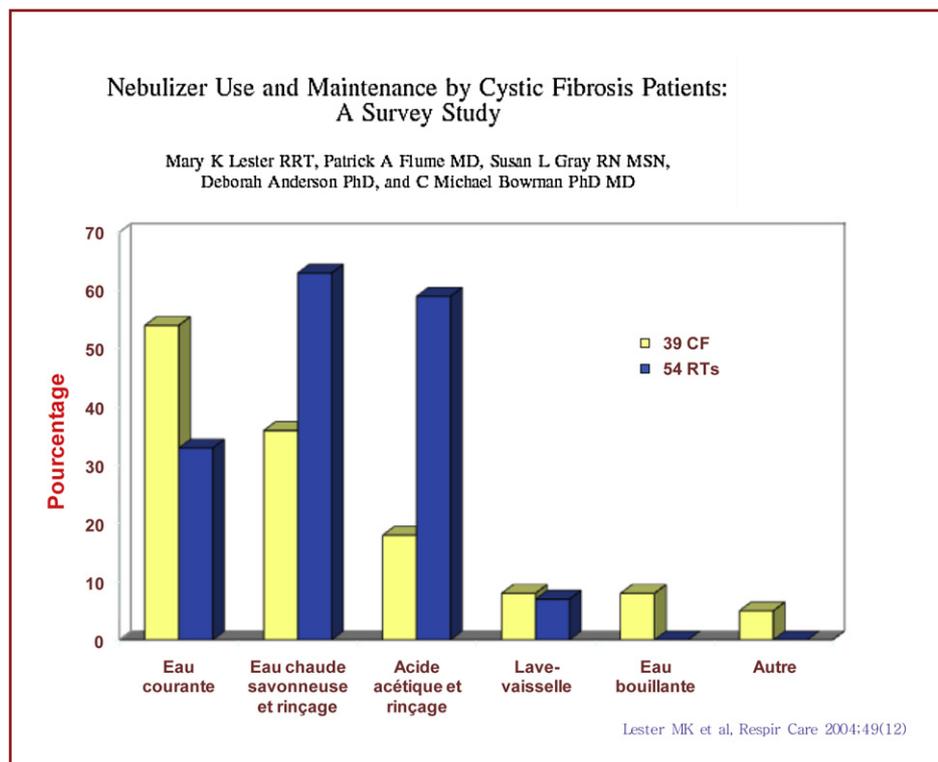


Figure 12. Différentes méthodes de désinfection des nébuliseurs [54].

	Belgique	France	CFF	CDC	BTS
Nettoyage					
Fréquence	A chaque fois	A chaque fois	A chaque fois	?	Une fois par jour ou à chaque usage si AB
Méthode	Savon	Savon	Savon		Eau savonneuse
Désinfection					
Fréquence	Une fois par jour	Une fois par jour	Une fois par jour	A chaque usage	Après 30 séances si AB
Méthode	Javel ou thermique	Javel, thermique, isopropylique	Javel, thermique, isopropylique	Stérilisation	Thermique
Rinçage					
Méthode	Eau robinet	Eau robinet ou stérile	Eau stérile ou filtrée	Eau stérile ou alcool	?
Séchage					
Méthode	Papier usage unique	Papier usage unique	Air libre	Air comprimé	Air comprimé

Figure 13. Recommandations de désinfection selon les pays. D'après [56].

alors que le débit de nébulisation est diminué par deux en cas de matériel mal entretenu [52].

Plusieurs méthodes de désinfection sont utilisées. L'eau de javel a été étudiée dans une population de 42 patients atteints de mucoviscidose pratiquant une désinfection eux-mêmes à domicile. Dans cette étude, cette procédure était réalisée de façon assez variable parmi les patients ; si elle permettait d'observer une diminution du degré de contamination globale, elle ne montrait pas de supériorité sur les germes spécifiques de cette pathologie [53].

Une autre étude (in vitro) a comparé cinq méthodes de désinfection (eau de javel, acide acétique à 3,5%, Hexanios à 0,5%, un détergent et le passage au lave-vaisselle). À l'exception de l'acide acétique, inefficace sur le staphylocoque doré, les quatre autres agents faisaient disparaître aussi bien *P. aeruginosa*, *S. aureus* que *Stenotrophomonas maltophilia* [54]. Pourtant, il a été retrouvé lors d'une enquête observationnelle que près de 20% des patients utilisaient l'acide acétique [55]. Ce même travail rapportait que, si 90% des patients rinçaient leur matériel après usage, seulement 15% pratiquaient une désinfection de routine.

La technique utilisée était d'ailleurs extrêmement hétérogène (Fig. 12). En outre, un tiers des patients n'avaient jamais reçu d'instruction ou d'éducation à ce sujet. Ce travail illustre la grande disparité de pratique et l'absence de consensus sur les instructions à délivrer aux patients. Ce constat amer explique la faible adhérence des patients aux recommandations (environ 50%) comme cela a été rapporté dans une étude belge ayant colligé les pratiques de 400 patients [56]. Toutefois, il est intéressant de noter que les patients de cette étude étaient sensibilisés au risque infectieux, puisqu'en dépit de pratiques diverses et parfois peu efficaces, ils n'étaient que 10% à ne pas réaliser du tout de désinfection.

Les recommandations existantes concernent les pratiques de nébulisation dans le traitement de la mucoviscidose (Fig. 13) [57]. Leur application aux autres indications d'aérosolthérapie comme l'asthme et la BPCO n'est pas validée. Tous les pays recommandent que soit réalisé un nettoyage au savon à chaque utilisation. La désinfection doit être faite tous les jours, à l'eau de javel, ou par stérilisation thermique. Le rinçage peut être réalisé à l'eau du robinet. Du papier à usage unique est enfin nécessaire pour sécher le dispositif.

Les facteurs de risque de contamination des dispositifs sont liés aux conditions d'utilisation et aux substances nébulisées notamment lorsqu'il s'agit d'antibiotiques. L'usage d'un dispositif doit rester strictement personnel car le partage des chambres d'inhalation augmente le risque de colonisation [58].

Conclusion

Les dispositifs de nébulisation peuvent être contaminés au cours de leur utilisation. L'impact de cette contamination sur la survenue d'infections chez les patients n'est pas prouvé mais est suspecté. L'entretien des dispositifs diminue le risque de contamination et permet de conserver les performances d'utilisation. Les professionnels de santé doivent insister auprès des patients en privilégiant une méthode de désinfection simple et non délétère. Ces conseils peuvent être délivrés lors des séances d'éducation thérapeutique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. ERS/ISAM task force consensus statement. *Eur Respir J* 2011;37:1308–31.
- [2] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–29.
- [3] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:53–83.
- [4] Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050–68.
- [5] Merget R, Jorres RA, Heinze E, et al. Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med* 2009;103:607–13.
- [6] Leynaert B, Bousquet J, Henry C, et al. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1413–20.
- [7] Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:27–54.
- [8] Brannan JD, Porsbjerg C, Anderson SD. Inhaled mannitol as a test for bronchial hyper-responsiveness. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:457–68.
- [9] Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, et al. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *Eur Respir J* 2006;27:944–50.
- [10] de Monte M, Dubus JC, Chaumuzeau JP, et al. A survey of nebulization practices in France conducted in 2004 by the GAT. *Rev Mal Respir* 2008;25:43–9.
- [11] Salles M, de Monte M, Dubus JC, et al. Nebulized corticosteroids and pediatricians: results of the NUAGES survey. *Arch Pediatr* 2008;15:1520–4.
- [12] Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, et al. Sounding airflow enhances aerosol delivery into the paranasal sinuses. *Eur J Clin Invest* 2006;36:509–13.
- [13] Croce C, Fodil R, Durand M, et al. In vitro experiments and numerical simulations of airflow in realistic nasal airway geometry. *Ann Biomed Eng* 2006;34:997–1007.
- [14] Durand M, Pourchez J, Louis B, et al. Platinated nasal model: a new concept of anatomically realistic cast. *Rhinology* 2011;49:30–6.
- [15] Durand M, Pourchez J, Aubert G, et al. Impact of acoustic airflow nebulization on intrasinus drug deposition of a human platinated nasal cast: new insights into the mechanisms involved. *Int J Pharm* 2011;421:63–71.
- [16] Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996;106:1005–9.
- [17] Sliker MG, Schilder AG, Uiterwaal CS, et al. Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1245–8.
- [18] Brihaye P, Clement PA, Dab I, et al. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994;28:141–7.
- [19] Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, et al. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:41–50.
- [20] Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:535–40.
- [21] Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007;151:134–9 [9 e1].
- [22] Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:427–32.
- [23] Raynor EM, Butler A, Guill 3rd M, et al. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:581–3.

- [24] Mainz JG, Schiller I, Ritschel C, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa in CF: a double-blind placebo-controlled crossover pilot trial. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:220–7.
- [25] Lewiston N, King V, Umetsu D, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus anastomosis and repeated sinus lavage. *Transplant Proc* 1991;23:1207–8.
- [26] Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, et al. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995;105:354–8.
- [27] Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000;38:63–5.
- [28] Gadamski AM, Bhasale AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001266.
- [29] Patel H, Platt R, Lozano JM. WITHDRAWN: glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004878.
- [30] Liet JM, Ducruet T, Gupta V, et al. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD006915.
- [31] Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, et al. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res* 2010;11:90.
- [32] Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:147–53.
- [33] Amirav I, Luder AS, Kruger N, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122:e1249–55.
- [34] Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:36–40.
- [35] Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2007;151:266–70 [70 e1].
- [36] Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481–7.
- [37] Tal G, Cesar K, Oron A, et al. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J* 2006;8:169–73.
- [38] Luo Z, Liu E, Luo J, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int* 2010;52:199–202.
- [39] Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr* 2010;157:630–4 [4 e1].
- [40] Sarrell EM, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest* 2002;122:2015–20.
- [41] Kuzik BA, Flavin MP, Kent S, et al. Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM* 2010;12:477–84.
- [42] Grewal S, Ali S, McConnell DW, et al. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:1007–12.
- [43] Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126:e520–5.
- [44] Koss JA, Conine TA, Eitzen HE, et al. Bacterial contamination potential of sterile, prefilled humidifiers and nebulizer reservoirs. *Heart Lung* 1979;8:1117–21.
- [45] Craven DE, Lichtenberg DA, Goularte TA, et al. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 1984;77:834–8.
- [46] Barnes KL, Clifford R, Holgate ST, et al. Bacterial contamination of home nebuliser. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:812.
- [47] Wexler MR, Rhame FS, Blumenthal MN, et al. Transmission of Gram-negative bacilli to asthmatic children via home nebulizers. *Ann Allergy* 1991;66:267–71.
- [48] Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132:125–31.
- [49] O'Malley CA, VandenBranden SL, Zheng XT, et al. A day in the life of a nebulizer: surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respir Care* 2007;52:258–62.
- [50] Standaert TA, Morlin GL, Williams-Warren J, et al. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation. *Chest* 1998;114:577–86.
- [51] Bakuridze L, Andrieu V, Dupont C, et al. Does repeated disinfection of the e-Flow rapid nebulizer affect in vitro performance? *J Cyst Fibros* 2007;6:309–10.
- [52] Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Parlevliet E, et al. Changes of nebulizer output over the years. *Eur Respir J* 1992;5:488–91.
- [53] Reyhler G, Leonard A, Van Ossel C, et al. Impact of hypochlorite-based disinfection on bacterial contamination of cystic fibrosis patients' home-nebulisers. *J Hosp Infect* 2009;72:351–7.
- [54] Reyhler G, Aarab K, Van Ossel C, et al. In vitro evaluation of efficacy of 5 methods of disinfection on mouthpieces and facemasks contaminated by strains of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005;4:183–7.
- [55] Lester MK, Flume PA, Gray SL, et al. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. *Respir Care* 2004;49:1504–8.
- [56] Reyhler G, Bosschaerts M, Chevaillier J, et al. Inhalation equipment hygiene: a Belgian national survey. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009;22:239–43.
- [57] Reyhler G, Dupont C, Dubus JC. Hygiène du matériel de nébulisation : enjeux, difficultés et propositions d'amélioration. *Rev Mal Respir* 2007;24:1351–61.
- [58] Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, et al. *Pseudomonas cepacia* colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. *J Pediatr* 1985;107:382–7.