



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Aurore FRESSE BLONDÉ**

Le 22 Octobre 2015

Impact de la première détection de *Staphylococcus aureus*  
mécicilline résistant et de *Staphylococcus aureus* variants à  
petites colonies dans les sécrétions respiratoires des enfants  
atteints de mucoviscidose

**Examineurs de la thèse :**

|                      |            |                  |
|----------------------|------------|------------------|
| M. Cyril SCHWEITZER  | Professeur | Président        |
| M. Bruno LEHEUP      | Professeur | Juge             |
| M. Alain LOZNIOWSKI  | Professeur | Juge             |
| Mme Jocelyne DERELLE | Docteur    | Directrice, Juge |
| M. Tahar HADOU       | Docteur    | Juge             |

## LISTE DES PROFESSEURS



**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens :**  
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

### **Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE  
**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER  
**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER  
*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT  
*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

### **Chargés de mission :**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE  
*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT  
*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Dr Chantal KOHLER  
*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP  
*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François  
CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre  
DESCHAMPS  
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET  
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLÈRE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-  
VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert  
PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

#### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

#### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

#### **47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

#### **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*



## **REMERCIEMENTS**

**A notre maître et président de Jury,**

**Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer**

**Professeur de pédiatrie**

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury et de juger notre travail. Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos conseils pour l'élaboration de celui-ci.

Nous vous remercions de nous avoir fait partager vos connaissances en pneumologie infantile au cours de notre externat et tout au long de notre internat. Les six mois passés à vos côtés en consultation de pneumopédiatrie ont été très enrichissants. Vous nous avez transmis votre savoir tant sur le plan clinique que scientifique, notamment en physiologie respiratoire.

Nous sommes reconnaissants de l'intérêt que vous avez porté à mener au mieux notre projet professionnel et nous vous remercions de nous avoir offert la possibilité d'apprendre et de pratiquer la pneumologie infantile à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre maître et membre du jury,**

**Monsieur le Professeur Bruno Leheup**

**Professeur de génétique,**

**Officier des Palmes Académiques**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger notre travail.

Nous avons pu au cours de notre externat et de notre internat bénéficier de votre savoir immense en pédiatrie et en génétique. Nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et d'apprécier votre bienveillance et votre rigueur scientifique.

Veillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

**A notre maître et membre du jury,**

**Monsieur le Professeur Alain Lozniewski**

**Professeur de Bactériologie-Virologie**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir accepté notre visite dans votre laboratoire et de nous avoir fait partager votre expérience dans le domaine de la bactériologie.

Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

**A notre juge et directrice de thèse,**

**Madame le Docteur Jocelyne Derelle**

**Docteur en pédiatrie**

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail sur un sujet qui vous est cher. Vous nous avez fait l'honneur d'assurer la direction de cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir toujours encouragés pour la réalisation de ce travail.

Vous nous avez ouvert les portes de la pneumologie pédiatrique et accueillis chaleureusement à vos côtés en consultation de pneumopédiatrie. Ainsi, nous avons pu bénéficier de votre savoir et de votre expérience clinique dans ce domaine.

Nous avons été touchés par votre disponibilité, votre gentillesse et votre générosité envers les patients.

Nous sommes très heureux de pouvoir débiter la pneumologie infantile à vos côtés.

Veillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour votre disponibilité et votre bienveillance lors de l'élaboration de cette thèse.

**A notre juge,**

**Monsieur le Docteur Tahar Hadou**

**Docteur en Bactériologie**

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir fait visiter le laboratoire de bactériologie. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre expérience en bactériologie ce qui nous a permis d'enrichir considérablement notre travail.

Nous espérons que vous trouverez ici le témoignage de notre plus profond respect.

**A toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce projet :**

**Merci à toute l'équipe de pneumologie de l'hôpital d'enfants,**

Au Docteur Aurélie Tatopoulos, pour m'avoir fait partager tes connaissances durant les 6 mois passés à tes cotés en consultation. J'ai apprécié ta gentillesse et ta bonne humeur. Je suis ravie que nous puissions d'ici peu travailler de nouveau ensemble.

Aux Docteurs Laurianne Coutier et Sébastien Kiefer, avec qui je vais avoir la chance de travailler durant les 2 prochaines années.

A toute l'équipe formidable du CRCM : Monique, Béatrice, Mélanie, Marie-Christine, les autres kinésithérapeutes et aux diététiciennes.

**Merci à toute l'équipe du service d'explorations fonctionnelles respiratoires de l'hôpital d'enfants** pour m'avoir fait découvrir les différentes techniques d'explorations fonctionnelles respiratoires. Merci aussi de votre aide pour récupérer certaines données fonctionnelles respiratoires indispensables pour cette thèse.

**Merci à toute l'équipe du laboratoire de bactériologie de l'hôpital central** pour leur gentillesse et leur disponibilité que ce soit lors de ma visite au laboratoire ou lors des contacts téléphoniques.

**Merci aux secrétaires du service de médecine infantile et aux personnes travaillant aux archives de l'hôpital d'enfants** pour leur disponibilité et leur aide pour ressortir certains dossiers.

**Merci au Docteur Cédric Baumann** pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude.

**A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat qui ont participées à ma formation en me transmettant leurs connaissances et leurs expériences :**

**Merci aux équipes médicales et paramédicales de l'hôpital Marie Madeleine à Forbach** pour ce chaleureux accueil lors de mon 1<sup>er</sup> semestre d'interne. Merci pour ce que vous m'avez appris tant en pédiatrie générale qu'en néonatalogie.

**Merci aux équipes médicales et paramédicales de l'hôpital Emile Durkheim à Epinal** pour ces 6 mois enrichissants passés à vos côtés.

**Merci aux équipes médicales et paramédicales du service de médecine infantile de l'hôpital d'enfants.** Aux assistants chefs de clinique : Dr Carole Legagneur, Dr Claire Bilbault et Dr François Guérin pour m'avoir guidé tout au long de mon 3<sup>ème</sup> semestre. Merci de m'avoir transmis vos connaissances. Merci aussi aux assistants chefs de clinique actuels : Dr Amélie Breton, Dr Julie Auger et Dr Gaëlle Vexiau. Je suis heureuse de pouvoir rejoindre d'ici peu votre équipe.

**Merci aux équipes d'oncohématologie pédiatriques** et notamment au Dr Audrey Contet et au Dr Aurélie Phulpin. Merci de m'avoir fait découvrir votre spécialité. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis tant sur le plan médical que sur le plan humain.

**Merci aux équipes de la maternité régionale de Nancy** pour la qualité de cette formation en néonatalogie et réanimation néonatale.

**Merci aux équipes médicales et paramédicales du service de réanimation pédiatrique** pour ce semestre extrêmement enrichissant tant sur le plan des connaissances médicales qu'humaines. Merci au Dr Claire Marie Barbier et au Dr Ombeline Roignot pour tout ce que vous m'avez appris mais aussi pour m'avoir coachée dans les gestes techniques.

**Merci à toute l'équipe d'allergologie pédiatrique** pour ce dernier semestre d'interne passé ensemble. Merci au Dr Pascale Dumond et au Dr Amandine Chauveau de m'avoir fait découvrir cette discipline. Merci pour votre gentillesse et votre soutien pendant ces 6 mois. Ça a été un grand plaisir de travailler avec vous. Merci aux infirmières : Véronique, Celia, Sophie, Ophélie et Elise, aux auxiliaires : Christine et Nathalie et aux secrétaires : Marie et Sandrine; pour votre sourire à toutes et votre bonne humeur.

## **A tous mes co-internes rencontrés au cours de ces 4 années,**

**A Erika et Elise** rencontrées lors de mon 1<sup>er</sup> semestre Forbachois. Ce ne fut pas qu'une simple rencontre mais réellement le début d'une belle amitié.

**A mes co-internes du service de pédiatrie d'Epinal.** Merci pour votre gaité et votre joie de vivre.

**A mes co-internes de l'hôpital d'enfants.** Merci à **Apolline** pour ces 2 semestres passés ensemble toujours dans la joie et la bonne humeur. Merci pour ton soutien et pour cette belle amitié. Merci à Prisca, Sophie, Marie, Emmeline L., Margot, Maëlle, Clémence, Perrine, Aurélie, Karen, Isabelle J, Stéphanie...

**A mes co-internes de la maternité de Nancy :** Mathilde, Emeline R., Françoise, Apolline, Eléonore, Sébastien, Audrey, Roseline. Ce fut un réel plaisir de travailler ensemble.

**A mes co-internes de la réanimation pédiatrique :** Mathilde, Aris, Antonin, Jonathan. Mon stage n'aurait probablement pas été le même sans vous. Merci pour ces moments d'humour et de rire.

**A mes autres co-internes de promo :** Julie, Chloé, Anne-Charlotte, Barbara, Emilie, Isis.

**Aux autres internes** de médecine et de chirurgie rencontrés au cours de mon internat.

## **A mes amis,**

**Merci à Anne Sophie** pour cette amitié toujours plus forte. Merci pour ton attention permanente, ta générosité, et ta gentillesse. Nos premières vacances à Annecy, nos premières sorties à Nancy ou dans les Vosges, nos après-midi shopping... En espérant que nous puissions encore partager d'autres moments inoubliables. Merci aussi à **Tiffany, à Sylvie et Yves.**

**Merci à Fabien et Cindy** pour cette belle amitié née sur les bancs de la faculté de médecine. Merci pour votre joie de vivre et votre générosité.

**Merci à mes amis de fac et de P1,** que de souvenirs...



## **A Cyril, l'amour de ma vie,**

Parce que depuis 9 ans tu m'apportes énormément de bonheur. Tu as su me prêter main forte, me soutenir et m'encourager chaque fois que j'en avais besoin.

Merci pour ta patience, ton amour et ta sincérité.

Je suis si fière et si heureuse de partager ta vie. Avec et grâce à toi je franchis les étapes et j'accomplis mes rêves.

## **A ma famille,**

**Merci à mes parents** pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté depuis ces nombreuses années. Vous m'avez transmis le sens de l'effort et du travail. C'est grâce à vous si j'ai pu en arriver là. En espérant vous rendre fiers.

**Merci à mes frères**, Florent et Pierre-Alexandre, pour votre soutien durant ces longues années d'études. A ce lien fraternel qui nous unit et nous rend heureux. Merci à **Christelle** pour le bonheur que tu apportes à notre famille.

**Merci à mes grands-parents**, pour votre bienveillance et le bonheur que vous m'avez fait vivre. A mamie Paulette et à mes papis aujourd'hui disparus. A mamie Madeleine pour ta gentillesse et ta joie de vivre.

**Merci à ma marraine**, Corinne, qui me manque énormément. J'aurais tellement aimé que tu sois là en ce jour si important pour moi. J'espère te rendre fière. Je pense très fort à toi.

**Merci à mon parrain Bruno et à mes oncles et tantes** pour votre gentillesse et votre générosité à tous.

**Merci à mes cousins et cousine** pour ces moments de rires et de joie passés ensemble.

**Merci à beaux-parents** pour votre soutien irréfutable.

**Merci à Aline et sa petite famille** pour ces bons moments partagés et notamment ces merveilleuses vacances en pleine période d'écriture de thèse.

**Merci à ma belle-famille** pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de votre grande famille. Merci à mamie Zouille et papi Bernard pour votre gentillesse et votre bonté.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## TABLE DES MATIÈRES

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUCTION</b> .....   | 21 |
| <b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....   | 25 |
| 2.1 Population étudiée .....   | 26 |
| 2.1.1. Les patients exposés .....  | 26 |
| 2.1.2. Les patients non-exposés .....  | 26 |
| 2.2 Schéma de l'étude et paramètres étudiés .....  | 27 |
| 2.2.1. Paramètres anthropométriques .....  | 28 |
| 2.2.2. Paramètres spirométriques .....   | 28 |
| 2.2.3. Paramètres bactériologiques.....  | 29 |
| 2.2.4. Traitements et hospitalisations .....   | 32 |
| 2.2.5. Autres paramètres .....   | 33 |
| 2.3 Analyse statistique .....  | 33 |
| 2.4 Démarche réglementaire.....  | 33 |
| <b>3. RÉSULTATS</b> .....  | 34 |
| 3.1. Caractéristiques des patients avant T0 .....  | 34 |
| 3.1.1. Caractéristiques des patients exposés à SAMR et des patients non-exposés .....  | 35 |
| 3.1.2. Caractéristiques des patients exposés à SA SCV et des patients non-exposés .....  | 38 |
| 3.2. Comparaison des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires entre les patients exposés aux germes étudiés et les patients non-exposés, à T0 et sur l'année après T0..... | 41 |
| 3.2.1. Comparaison entre les patients exposés à SAMR et les patients non-exposés .....   | 41 |
| 3.2.2. Comparaison entre les patients exposés à SA SCV et les patients non-exposés.....  | 44 |
| 3.3. Evolution des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires après la primo-infection, chez les patients exposés aux germes étudiés.....                                    | 47 |
| 3.3.1. Evolution chez les patients exposés à SAMR .....  | 47 |
| 3.3.2. Evolution chez les patients exposés à SA SCV .....  | 48 |
| 3.4. Description de la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection aux germes étudiés.....  | 50 |
| 3.4.1. Prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection à SAMR .....   | 50 |
| 3.4.2. Prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection à SA SCV.....  | 50 |
| <b>4. DISCUSSION</b> .....   | 52 |
| 4.1. Concernant SAMR.....  | 52 |
| 4.2. Concernant SASCV .....  | 55 |
| 4.3. Concernant l'étude .....  | 58 |
| <b>5. CONCLUSION</b> .....   | 62 |
| <b>6. BIBLIOGRAPHIE</b> .....  | 63 |

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Cascade physiopathologique de l'atteinte respiratoire .....  | 21 |
| <b>Figure 2</b> : Représentation temporelle .....  | 28 |
| <b>Figure 3</b> : Aspect des colonies de SA SCV (en haut) et de SA de phénotype normal (en bas) (A. Rivier (11)) .   | 32 |
| <b>Figure 4</b> : Sélection des patients.....  | 34 |
| <b>Tableau 1</b> : Caractéristiques des patients exposés à SAMR et des non-exposés.....  | 37 |
| <b>Tableau 2</b> : Prise en charge thérapeutique sur l'année avant T0 pour les patients exposés à SAMR et les non-exposés .....  | 38 |
| <b>Tableau 3</b> : Caractéristiques des patients exposés à SA SCV et des non-exposés .....   | 40 |
| <b>Tableau 4</b> : Prise en charge thérapeutique sur l'année avant T0 pour les patients exposés à SA SCV et les non-exposés .....  | 41 |
| <b>Tableau 5</b> : Evolution du VEMS au cours du temps pour les patients exposés à SAMR et les non-exposés...  | 42 |
| <b>Tableau 6</b> : Evolution au cours du temps de l'IMC, du nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse et du nombre d'hospitalisations chez les patients exposés à SAMR et chez les non-exposés.....   | 43 |
| <b>Tableau 7</b> : Evolution du VEMS au cours du temps pour les patients exposés à SA SCV et les non-exposés .   | 45 |
| <b>Tableau 8</b> : Evolution au cours du temps de l'IMC, du nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse et du nombre d'hospitalisations chez les patients exposés à SA SCV et chez les non-exposés..... | 46 |
| <b>Tableau 9</b> : Comparaison du VEMS et de l'IMC chez les patients exposés à SAMR .....  | 47 |
| <b>Figure 5</b> : Décroissance du VEMS en fonction du temps chez les patients exposés à SAMR et chez les non-exposés.....  | 48 |
| <b>Tableau 10</b> : Comparaison du VEMS et de l'IMC chez les patients exposés à SA SCV .....   | 49 |
| <b>Figure 6</b> : Décroissance du VEMS en fonction du temps chez les patients exposés à SA SCV et chez les non-exposés.....  | 49 |
| <b>Tableau 11</b> : Prise en charge thérapeutique lors de la primo-colonisation à SAMR.....  | 50 |
| <b>Tableau 12</b> : Prise en charge thérapeutique lors de la primo-colonisation à SA SCV .....   | 51 |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

A -1 : Année avant la primo-infection pour la bactérie concernée

A +1 : Année après la primo-infection pour la bactérie concernée

ABPA : Aspergillose Broncho-pulmonaire Allergique

A. xyloxydans : *Achromobacter xylosoxidans*

B. cepacia : *Burkholderia cepacia*

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPE : Insuffisance Pancréatique Exocrine

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

PI : Primo-infection

PLP : Protéine Liant la Pénicilline

SA : *Staphylococcus aureus*

SAMS : *Staphylococcus aureus* méticilline sensible

SAMR : *Staphylococcus aureus* méticilline résistant

SA SCV : *Staphylococcus aureus* variants à petites colonies

SCCmec : *Staphylococcal Cassette Chromosome*

S. maltophilia : *Stenotrophomonas maltophilia*

T0 : Date de la primo-infection pour le patient exposé à la bactérie concernée ou date fictive pour le patient non-exposé correspondant à la date de primo-infection du patient exposé avec lequel il est apparié

VEMS : Volume Expiré Maximal par Seconde

# 1. INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente chez les caucasiens. En France, 6196 patients sont actuellement suivis pour une mucoviscidose dont 3099 enfants (1). Elle est liée à deux mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Un peu plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été identifiées. La mutation p.Phe508del est la plus fréquente. En France, elle est retrouvée à l'état homozygote dans 42% des cas et à l'état hétérozygote chez 39% des patients (1). L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau du tube digestif, des voies respiratoires, des glandes sudoripares et du tractus génital.

L'atteinte respiratoire est caractérisée par une anomalie des transports d'ions et d'eau à travers l'épithélium des voies respiratoires, responsable d'une déshydratation du mucus. La clairance muco-ciliaire est donc diminuée, ce qui entraîne une stase des sécrétions et une obstruction bronchique. S'y associe une diminution des propriétés antibactériennes du mucus en rapport avec une baisse du pH, ce qui favorise la colonisation bactérienne et les infections broncho-pulmonaires. Il existe également un déséquilibre de la balance inflammatoire, avec une exacerbation du recrutement et de l'activation des polynucléaires neutrophiles. Les produits de dégradation de ceux-ci libèrent de l'ADN, responsable d'une augmentation de la viscosité du mucus et d'une majoration de l'obstruction des voies aériennes, des oxydants et de l'élastase, qui participent à la destruction progressive des parois bronchiques et du parenchyme pulmonaire (2).

(Figure 1)

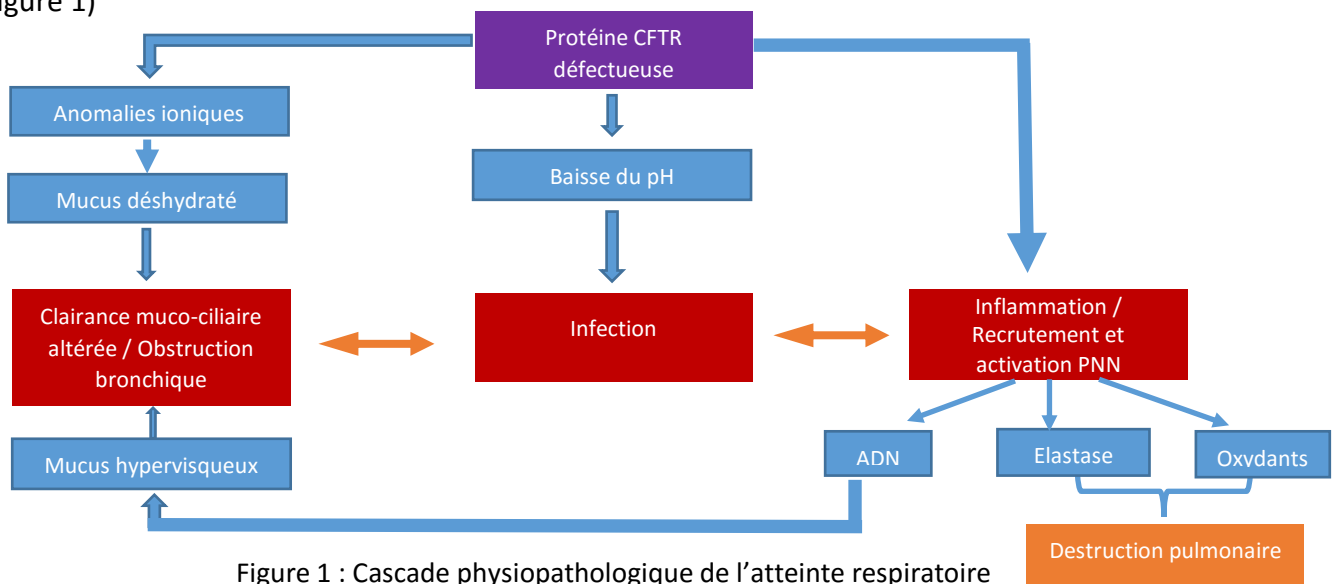


Figure 1 : Cascade physiopathologique de l'atteinte respiratoire

La sévérité de l'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas. En effet, les exacerbations pulmonaires entraînent un déclin progressif de la fonction pulmonaire, une augmentation du taux de mortalité et une diminution de la qualité de vie (3). La prévention et le traitement des exacerbations par des cures d'antibiotiques adaptées sont des objectifs majeurs de la prise en charge des patients.

La colonisation bactérienne bronchique intervient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premières bactéries colonisant l'arbre bronchique de l'enfant atteint de mucoviscidose sont *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (SA) et *Pseudomonas aeruginosa*. La fréquence d'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* augmente avec l'âge, alors que celle de *Staphylococcus aureus* et d'*Haemophilus influenzae* baisse (4).

Les avancées en termes d'espérance de vie, liées principalement à une amélioration de la prise en charge respiratoire des patients et l'utilisation répétée d'antibiotiques, s'accompagnent inévitablement de l'émergence de germes résistants. En particulier, il existe une augmentation de la fréquence d'isolement, dans les sécrétions respiratoires, des souches de *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SAMR) et de *Staphylococcus aureus* variants à petites colonies (SA SCV) (5).

La prévalence des SAMR chez les sujets atteints de mucoviscidose ne cesse d'augmenter dans le monde entier (6). En France, selon les données 2012 du registre français de la mucoviscidose, elle est estimée à 7,4% (1) alors qu'aux Etats Unis elle est de 25,7% (registre CF Foundation 2012). Le principal mécanisme de la résistance du SA aux  $\beta$ -lactamines est une modification de la cible sur laquelle l'antibiotique se fixe. En effet, la méthicillino-résistance est due à l'acquisition d'une nouvelle Protéine Liant la Pénicilline (PLP) inductible, la PLP2A, ayant très peu d'affinité pour les  $\beta$ -lactamines. La PLP2A est codée par le gène *mecA*, inclus dans un élément génétique mobile intégré dans le chromosome et appelé la cassette SCCmec (6). A ce jour, 11 types de SCCmec ont été décrits. Le mode d'acquisition des SAMR, fréquemment relié à un séjour hospitalier où leur prévalence est majoritaire, tend à se modifier en raison de l'émergence des SAMR communautaires (7). Chez les patients atteints de mucoviscidose, environ deux tiers des SAMR observés seraient d'origine hospitalière liés à SCCmec II, et un tiers serait d'origine communautaire liés à SCCmec IV (8). L'éradication des SAMR est difficile étant donné leur

résistance à de nombreux antibiotiques, leur fréquent portage cutané et leur fort potentiel de diffusion inter-humaine.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, il peut exister des variations morphologiques des souches de *S. aureus*, plus connues sous le terme de « variants à petites colonies ». Les SA SCV sont des souches auxotrophes vis-à-vis de facteurs métaboliques (thymidine) et de facteurs intervenant dans la chaîne respiratoire (diminution de la synthèse d'ATP) provoquant une altération du transport intracellulaire en électrons. Ces changements métaboliques aboutissent à des modifications phénotypiques des souches et à une diminution de l'expression de certains facteurs de virulence. *S. aureus* s'adapte ainsi à un environnement hostile et non favorable. Ces souches ont la capacité de s'internaliser et de persister dans les cellules épithéliales respiratoires, ce qui leur permet d'échapper au système immunitaire et à l'action de certains antibiotiques. Ces modifications induisent également une augmentation de la résistance à certains antibiotiques, comme les aminoglycosides. Ainsi, les SA SCV peuvent survivre et se multiplier en intracellulaire pendant plusieurs mois et ainsi être responsables d'infections respiratoires récurrentes (9)(10). Certains facteurs favorisent l'apparition de ces variants à petites colonies, notamment un environnement hypoxique, l'acidité, la présence de *P. aeruginosa* et l'utilisation de certains antibiotiques tels que le cotrimoxazole (13).

Du point de vue phénotypique, les variants à petites colonies de SA sont plus exigeants en éléments nutritifs, et leur croissance est plus lente. Ces colonies sont de plus petite taille, elles ne sont pas pigmentées et ne produisent pas d'hémolyse sur les géloses au sang. Ces modifications phénotypiques peuvent rendre difficile la détection de ces colonies surtout lorsqu'elles poussent au sein d'une flore polymorphe; d'où la nécessité d'utiliser des milieux de culture appropriés, comme les milieux chromogènes spécifiques pour la détection de *S. aureus*, et de prolonger le temps d'incubation des milieux de cultures (11).

La prévalence de ces souches de SA SCV est en augmentation. En Europe, elle est autour de 8% chez les patients atteints de mucoviscidose (12). L'éradication de ces souches est difficile puisqu'elles survivent silencieusement au sein de l'épithélium bronchique et qu'elles ont un fort taux de résistance aux antibiotiques. Certaines souches sont résistantes à la méticilline et semblent être une menace réelle pour les patients infectés (14).



Le rôle de SAMR et de SA SCV dans la pathogenèse de l'atteinte respiratoire est encore imprécis. Il n'existe qu'un faible nombre d'études concernant l'influence de ces germes sur le pronostic des patients colonisés et les résultats sont discordants (6)(9).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact d'une primo-infection à SAMR ou à SA SCV sur l'évolution de paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires des enfants atteints de mucoviscidose.

Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence d'éventuels éléments de la prise en charge thérapeutique favorisant l'émergence de ces germes et de décrire le traitement réalisé lors des primo-infections.

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective mono centrique de type exposés/non-exposés. Les patients exposés sont des enfants infectés soit à SAMR ou soit à SA SCV. Les patients non-exposés sont des enfants non infectés par ces germes, qui sont appariés aux patients exposés sur l'âge, le sexe, le statut bactériologique pour *Pseudomonas aeruginosa*, les mutations génétiques et le statut de tolérance glucidique.

Elle est réalisée au Centre de Références et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique du CHU de Nancy.

Le but de cette étude est d'évaluer si la primo-infection des voies respiratoires à SAMR ou à SA SCV est responsable d'un déclin de la fonction respiratoire avec une baisse significative du Volume Expiré Maximal par Seconde (VEMS).

Nous étudierons également s'il existe une dégradation clinique des patients après la primo-infection : diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) et/ou majoration du nombre d'exacerbations évaluées par le nombre de cures d'antibiothérapie et d'hospitalisations.

De plus, nous déterminerons s'il existe un lien entre la prise en charge thérapeutique des patients et l'acquisition de ces bactéries. Nous décrirons aussi la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection à SAMR ou à SA SCV.

La primo-colonisation à SAMR ou à SA SCV est définie par la toute première détection du germe dans les sécrétions respiratoires sans signe d'infection.

La primo-infection à SAMR ou à SA SCV est définie par la toute première détection du germe dans les sécrétions respiratoires associée à des signes d'infection, sachant que dans la mucoviscidose les symptômes et les signes cliniques d'infection sont pour la plupart non spécifiques.

Ainsi cette distinction entre primo-colonisation et primo-infection n'est pas réellement applicable dans la vraie vie, nous avons donc considéré toutes les primo-détections à SAMR ou à SA SCV comme des primo-infections à ces germes.

La primo-infection est souvent suivie de recolonisations. La colonisation est dite chronique si le germe est identifié sur au moins 3 prélèvements respiratoires pendant 12 mois consécutifs et intermittente si le germe est identifié sur moins de 3 prélèvements respiratoires (15).

## 2.1 Population étudiée

### 2.1.1. Les patients exposés

Nous avons établi, à partir de notre base de données du logiciel national MucoDoméos, une liste de patients actuellement suivis au CRCM pédiatrique de Nancy et ayant eu, au cours de leur suivi, au moins une primo-détection de SAMR ou de SA SCV dans leurs prélèvements respiratoires.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- patients répondant aux critères diagnostiques de mucoviscidose classique : signes cliniques de mucoviscidose ou un dépistage néonatal positif **et** deux tests de la sueur positifs ou deux mutations du gène CFTR ou une différence de potentiel nasal anormale (16)
- ayant eu une primo-infection soit à SAMR, soit à SA SCV suivie ou non de recolonisations
- et âgés de 1 an à 20 ans lors de cette primo-infection

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- patients de moins d'un an ou de plus de 20 ans lors de la primo-infection
- ceux non colonisés à SAMR ou à SA SCV
- et ceux cocolonisés à SAMR et à SA SCV

### 2.1.2. Les patients non-exposés

Chaque patient exposé est apparié à deux patients atteints de mucoviscidose, non-exposés, de même âge (+/- 1 an), avec la même ancienneté de la maladie (+/- 1 an), de même sexe, de même statut bactériologique pour *Pseudomonas aeruginosa* (non colonisé/primo-infection isolée ou colonisation intermittente/colonisation chronique), avec des mutations génétiques similaires (F508del homozygote/F508del hétérozygote) et avec le même statut de tolérance glucidique (tolérance glucidique normale/intolérance glucidique ou diabète).

Le but de cet appariement sélectif est d'avoir le moins de différence en termes de sévérité de la maladie entre le patient exposé et les deux patients non-exposés appariés. En effet, il est connu qu'il existe une corrélation entre l'altération de la fonction respiratoire et l'âge avancé, le sexe féminin, la colonisation chronique de l'arbre trachéo-bronchique à *Pseudomonas aeruginosa* (17),

le diabète insulino-dépendant (18)(19) et les mutations génétiques correspondants au groupe « high-risk CFTR genotype » (20).

Les critères d'inclusion des patients non-exposés sont les suivants :

- patients répondant aux critères diagnostiques de mucoviscidose classique : signes cliniques de mucoviscidose ou un dépistage néonatal positif **et** deux tests de la sueur positifs ou deux mutations du gène CFTR ou une différence de potentiel nasal anormale (16)
- n'ayant jamais eu de primo-infection ni à SAMR, ni à SA SCV

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- patients ne répondant pas aux critères d'appariement,
- ceux colonisés à SAMR et/ou à SA SCV

## **2.2 Schéma de l'étude et paramètres étudiés**

Pour chaque patient, les données sont colligées sur une période totale de 2 ans à partir de la base de données MucoDoméos et des dossiers médicaux.

- T0 définit la date de primo-infection à SAMR ou à SA SCV.
- A-1 correspond à l'année précédant la primo-infection
- A+1 correspond à l'année suivant la primo-infection
- M-12 correspond au 12<sup>ème</sup> mois avant la primo-infection
- M+12 correspond au 12<sup>ème</sup> mois après la primo-infection

Chez les patients exposés, les données sont recueillies 3, 6, 9 et 12 mois avant la primo-infection, à T0 et 3, 6, 9 et 12 mois après. (Figure 2)

Pour les patients non-exposés, une date fictive, correspondant à la date de primo-infection T0 du patient exposé avec lequel il est apparié, est définie. Cette date correspond au point de référence T0 à partir duquel les données sont recueillies : 3, 6, 9 et 12 mois avant T0 et à 3, 6, 9 et 12 mois après.

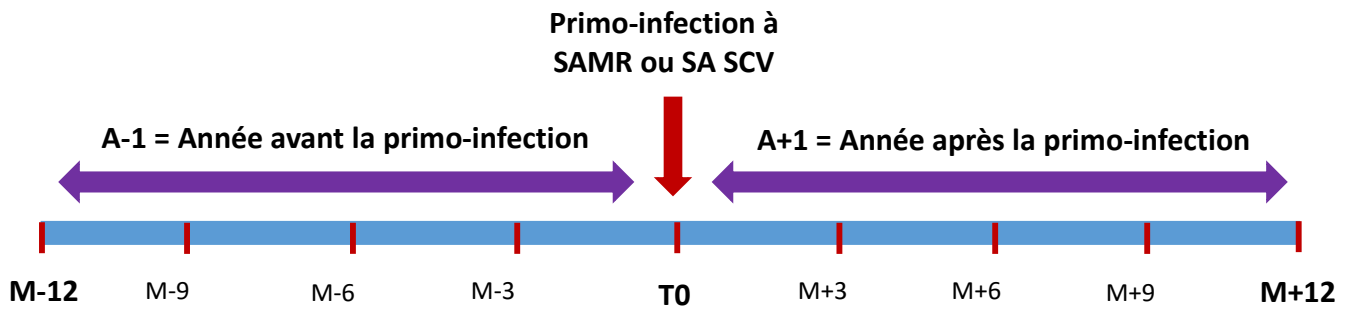


Figure 2 : Représentation temporelle

Pour chaque sujet, les paramètres suivants sont évalués : paramètres anthropométriques, paramètres fonctionnels respiratoires, colonisations bactériennes, nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse, nombre d'hospitalisations, prise en charge thérapeutique au long cours et lors de la primo-colonisation.

### **2.2.1. Paramètres anthropométriques**

En accord avec les recommandations de la Société Française de Pédiatrie concernant la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose (21), les enfants ont bénéficié tous les trois mois d'une visite médicale au CRCM pédiatrique avec des mesures du poids, de la taille et des calculs d'IMC. Nous avons recueilli l'ensemble de ces données anthropométriques un an avant et un an après T0.

Les valeurs du poids (en Kg), de la taille (en cm) ont été converties en DS et les valeurs de l'IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) ont été converties en Z score pour pouvoir être comparées entre les patients quel que soit leur âge et leur sexe. Les normes retenues sont celles établies par l'OMS en 2006 (22).

### **2.2.2. Paramètres spirométriques**

Dans le cadre du suivi des patients atteints de mucoviscidose, des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont réalisées tous les trois mois.

Les mesures des différents débits et des volumes maximaux ont été réalisées à l'aide du dispositif Masterscope PC (Enrich Jaeger, GmbH, Heochberg, Allemagne) au sein du service d'Explorations Fonctionnelles Pédiatriques, par le personnel technique formé et sous surveillance médicale.

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'ensemble des mesures spirométriques : un an avant T0, à T0 et un an après.

Nous avons retenu le VEMS comme le paramètre le plus significatif reflétant l'évolution de la fonction respiratoire au cours de la maladie (23). Les valeurs du VEMS ont été recueillies en litres. Ces valeurs ont ensuite été converties en pourcentage de la valeur théorique et en Z score, grâce au logiciel accessible à l'adresse internet suivante <http://www.lungfunction.org>. Dans ce logiciel, les valeurs de référence utilisées pour le VEMS sont celles de la Global Lung Function Initiative selon Quanjer (24).

Dans la mucoviscidose, l'altération de la fonction pulmonaire se traduit principalement par un syndrome obstructif, qui est définie par une diminution des débits forcés, avec notamment un VEMS en deçà des valeurs normales :

- soit VEMS inférieur à 80% de la valeur théorique pour le sexe, l'âge, la taille et le groupe ethnique
- soit Z score du VEMS inférieur à -1,64.

### **2.2.3. Paramètres bactériologiques**

En plus du statut bactériologique pour SAMR et SA SCV, nous avons analysé les résultats des prélèvements respiratoires de chaque patient, afin de recenser leurs colonisations aux autres germes pathogènes : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, et *Stenotrophomonas maltophilia*).

Au cours du suivi des patients, des analyses bactériologiques des prélèvements respiratoires sont réalisées au minimum tous les trois mois. Les sécrétions respiratoires sont prélevées, au décours d'une séance de kinésithérapie, soit directement lors de l'expectoration si l'enfant en est capable, ou soit au décours d'une toux provoquée. Lorsque l'enfant n'est pas sécrétant ou qu'il est incapable d'expectorer, le prélèvement est réalisé par un écouvillonnage pharyngé.

Dès la réception du prélèvement au laboratoire de bactériologie, un examen direct microscopique est réalisé après coloration de Gram. Le prélèvement est ensuite fluidifié par un agent mucolytique et ensemencé sur des milieux de culture appropriés et recommandés permettant la croissance et la détection des bactéries fréquemment isolées chez les patients atteints de mucoviscidose.

Deux types de milieux sont ensemencés :

- Des milieux de culture standards (ensemencés pour toutes les expectorations et tous les patients). Ces milieux sont ensemencés avec un échantillon fluidifié et dilué (1/1000) :
  - Gélose chocolat *Haemophilus* (HAE2® bioMérieux) : gélose riche à base de sang cuit additionné d'antibiotiques, sélective pour l'isolement des *Haemophilus*
  - Gélose BCP (au Bromocresol pourpre) : gélose sélective pour l'isolement des bacilles à gram négatif
  - Gélose ANC (gélose Negram®) : gélose au sang additionnée d'acide nalidixique, sélective pour l'isolement des bactéries à gram positif. La pose d'un disque d'optochine sur cette gélose permet de détecter le pneumocoque qui est sensible à l'optochine. Elle permet également l'isolement de Staphylocoques, des streptocoques hémolytiques et des bacilles à gram positif.
- Des milieux de culture spécifiques pour les prélèvements des patients atteints de mucoviscidose. Ces milieux sont utilisés et recommandés pour l'isolement des bactéries particulièrement impliquées dans la mucoviscidose. Ils sont ensemencés par l'échantillon non dilué pour augmenter la sensibilité de la détection, notamment en cas de primo-colonisation :
  - Gélose chromogène SAID (chromID™ *S. aureus* bioMérieux) : gélose sélective pour la croissance et la détection de *S. aureus* y compris les variants à petites colonies
  - Gélose Cetrimide : gélose sélective pour l'isolement des *Pseudomonas* y compris *P. aeruginosa*
  - Gélose Cepacia (BCSA bioMérieux) : gélose sélective contenant de la colistine pour l'isolement et la détection des bactéries appartenant au complexe *Burkholderia cepacia*.

Les milieux sont ensuite incubés à 35°C, pour une culture longue de 5 jours et observés régulièrement. Les bactéries d'intérêt sont énumérées et identifiées par des tests phénotypiques

et par spectrométrie de masse. Les antibiogrammes sont réalisés en fonction de l'espèce bactérienne isolée, de sa puissance, et des antécédents bactériologiques du patient. Il est systématiquement réalisé pour les bacilles à gram négatif non-fermentants (*P. aeruginosa mucoïde et non mucoïde, S. maltophilia, A. xylosoxydans, B. cepacia ...*) et pour les variants à petites colonies de *S. aureus*. Pour *S. aureus*, l'antibiogramme est réalisé systématiquement en cas de primo-colonisation, quel que soit la numération, et ensuite tous les 3 mois en cas d'isolement répété ou en cas de changement du phénotype de résistance à la méticilline.

L'antibiogramme est réalisé selon les recommandations du CASFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), soit par la méthode de la diffusion en gélose, soit par l'automate vitek 2 – bioMérieux selon les bactéries isolées (25)(26).

La présence de SA est évoquée sur l'aspect des colonies : colonies grosses, lisses, de couleur jaune-dorée donnant très souvent une bêta-hémolytique sur une gélose au sang. Les colonies de *S. aureus* produisent une catalase. A la coloration de gram, ce sont des cocci à gram positif en amas.

L'isolement et l'identification de SA SCV peuvent s'avérer plus difficile. SA SCV n'est détectable parfois qu'après 48 heures d'incubation. Leur croissance est favorisée par la présence de CO<sub>2</sub> ou par l'anaérobiose. Sur une gélose au sang, les colonies dites « naines » (10 fois plus petites que celle du SA standard) sont blanches et ne sont pas hémolytiques. Sa détection est facilitée par l'utilisation de milieu chromogène sélectif pour l'isolement de *S. aureus*. Sur ce milieu, les colonies sont plus petites que le morphotype normal de *S. aureus*, elles ont la même couleur et sont slide positive. (Figure 3)

La présence de SAMR est évoquée lors de la réalisation de l'antibiogramme : détection phénotypique d'une résistance au disque de moxalactam et /ou de cefoxitime. En cas de doute sur un SAMR, une recherche du gène *mecA* est réalisée par des techniques de biologie moléculaire.





Figure 3 : Aspect des colonies de SA SCV (en haut) et de SA de phénotype normal (en bas) (A. Rivier (11))

#### **2.2.4. Traitements et hospitalisations**

Pour chaque groupe, nous avons recensé le nombre de cures d'antibiothérapie per os et par voie intraveineuse au cours de l'année avant T0 et de l'année après. Nous avons considéré que le nombre de cures d'antibiothérapie est un bon reflet du nombre d'exacerbations respiratoires même si certaines exacerbations modérées peuvent passer inaperçues et ainsi ne pas donner lieu à une antibiothérapie.

Les cures d'antibiothérapie sont définies par la prescription d'une mono ou poly-antibiothérapie, pour une durée supérieure ou égale à 7 jours en traitement d'une exacerbation respiratoire. Une exacerbation est définie par la survenue d'un épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable. Elle se manifeste par une majoration de la toux, une augmentation du volume et de la purulence de l'expectoration, une diminution de la tolérance à l'effort, une altération de l'état général associé à une dégradation de la fonction respiratoire si celle-ci a pu être évaluée.

Nous avons également recensé le nombre d'hospitalisations pour exacerbation respiratoire au cours de l'année avant T0 et de l'année après. Si une antibiothérapie était débutée durant l'hospitalisation, celle-ci était ajoutée au nombre de cures d'antibiotique.

Les traitements de fond antibiotiques per os ou inhalés et la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection ont aussi été recueillis.

#### **2.2.5. Autres paramètres**

L'ensemble des paramètres suivants ont également été colligés : le sexe, l'âge au diagnostic de mucoviscidose, l'âge à T0, le type de mutations génétiques, le statut nutritionnel, le statut respiratoire avec notamment le statut vis-à-vis de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) et les facteurs de risque associés : Insuffisance pancréatique exocrine (IPE), intolérance glucidique, diabète, atteinte hépatique, polypose nasale et ostéoporose.

### **2.3 Analyse statistique**

L'analyse descriptive des variables relatives aux caractéristiques des patients inclus et de leur prise en charge thérapeutique est réalisée par l'estimation de moyenne et écarts-types pour les variables continues et par des pourcentages pour les variables catégorielles.

Les analyses comparatives, de la prise en charge thérapeutique au long cours, du déclin de la fonction respiratoire, de l'évolution de l'IMC, de l'évolution du nombre de cures d'antibiothérapie et du nombre d'hospitalisations, entre les groupes infectés à SAMR ou à SA SCV et les groupes non infectés, sont effectuées par des tests statistiques sur séries appariées (test t de Student sur séries appariées, test de Mac Némar ou test de Wilcoxon, lorsque les hypothèses de normalité et d'homoscédasticité ne sont pas vérifiées).

Le seuil de significativité des tests est fixé à 5%. Les analyses ont été réalisées sous SAS v9.4, avec le soutien de la plateforme d'aide à la recherche clinique (unité ESPRI-BioBase) du CHRU.

### **2.4 Démarche réglementaire**

L'étude a été déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés et enregistrée sous le numéro 1865714.

### 3. RÉSULTATS

#### 3.1. Caractéristiques des patients avant T0

Au cours de l'année 2014, 134 enfants atteints de mucoviscidose ont été suivis au CRCM pédiatrique de Nancy. Parmi ces 134 patients, 21 patients ont eu une primo-infection à SAMR et/ou à SA SCV lorsqu'ils avaient entre 1 et 20 ans. 9 enfants ont eu au cours de leur suivi une primo-infection à SAMR et ont donc été inclus dans le groupe exposé à SAMR. 10 enfants ont eu une primo-infection à SA SCV et ont donc été inclus dans le groupe SA SCV. 2 enfants ont eu à la fois une primo-infection à SAMR et à SA SCV et ont donc été exclus. (Figure 4)

Dans notre population, la prévalence de la colonisation à SAMR est donc de 8,2% et celle de SA SCV est de 8,9%.

Chacun des 19 patients inclus a été apparié à 2 patients non-exposés au germe, de même âge (à un an près), avec la même ancienneté de la maladie, de même sexe, de même statut bactériologique pour *Pseudomonas aeruginosa*, avec des mutations génétiques similaires et avec le même statut de tolérance glucidique. (Figure 4)

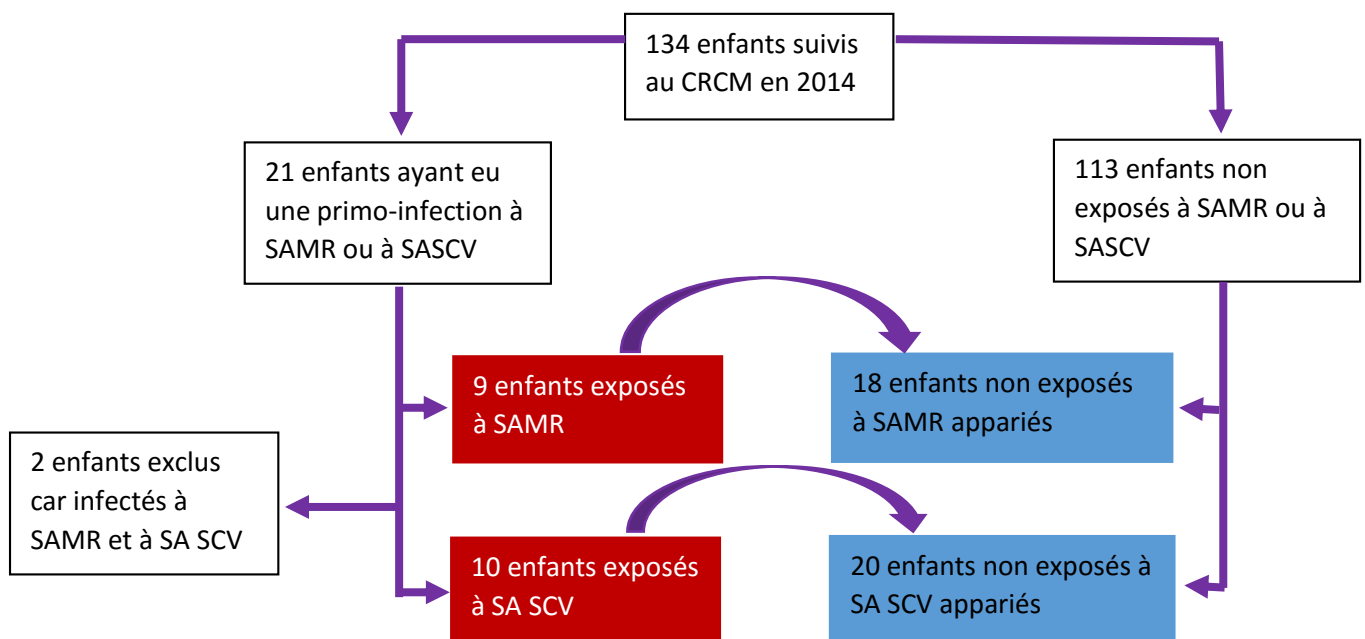


Figure 4 : Sélection des patients

### 3.1.1. Caractéristiques des patients exposés à SAMR et des patients non-exposés

Parmi les 9 patients exposés à SAMR, 6 patients ont eu une primo-infection isolée, 2 patients ont une colonisation intermittente et 1 patient a une colonisation chronique à SAMR.

Les patients exposés à SAMR sont principalement des garçons (6/9 soit 66,7%). Le diagnostic de mucoviscidose classique a été posé vers 15 mois. Ils sont suivis au CRCM depuis en moyenne 9 ans et 5 mois. L'âge moyen lors de la primo-infection à SAMR est de 6 ans et 8 mois. 66,7% des patients exposés à SAMR sont homozygotes pour la mutation p.Phe508del et 33,3% sont hétérozygotes pour cette même mutation. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les enfants exposés à SAMR et les non-exposés en terme de sexe, d'âge, d'ancienneté de la maladie ou de mutations génétiques puisqu'il s'agit des critères d'appariement.

Les 2 groupes sont comparables en ce qui concerne le statut nutritionnel initial.

Le statut respiratoire initial n'est également pas significativement différent. Le VEMS moyen sur l'année avant T0 est de 104% chez les enfants exposés à SAMR et de 104,5% chez les enfants non-exposés ( $p=0,98$ ).

Concernant les colonisations bactériennes bronchiques des patients, les 2 groupes sont comparables vis-à-vis du statut pour le pyocyanique puisqu'il s'agit également d'un critère d'appariement. 88,9% des patients exposés à SAMR sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont plus colonisés par *Burkholderia cepacia* que les patients non-exposés (22,2% versus 0%,  $p=0,03$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les autres bactéries.

Concernant les autres facteurs de risque d'aggravation de la maladie, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes notamment en termes d'atteintes endocrinienne, hépatique, ORL et osseuse. Parmi les patients infectés à SAMR, 1 patient a un diabète et 2 ont une intolérance glucidique. Par manque d'effectif, 1 patient diabétique exposé à SAMR a été apparié à 2 patients non-exposés ayant une régulation glycémique normale.

Le tableau 1 résume les caractéristiques des patients exposés à SAMR et des patients non-exposés auxquels ils sont appariés.

Concernant la prise en charge thérapeutique sur l'année avant la primo-infection à SAMR, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour la prescription d'azithromycine au long

cours. L'antibioprophylaxie alternée séquentielle est plus souvent prescrite chez les patients exposés que chez les non-exposés (22,2% versus 0%,  $p=0,03$ ). Les patients exposés à SAMR reçoivent plus d'amoxicilline - acide clavulanique et de josamycine en prophylaxie que les patients non-exposés. L'antibiothérapie inhalée utilisée dans le traitement des infections à pyocyanique est également plus souvent prescrite chez les patients exposés à SAMR que chez les non-exposés (88,9% versus 44,4%,  $p=0.02$ ). (Tableau 2)

|  | Enfants infectés à SAMR |               |      | Enfants non infectés à SAMR |                |      | p           |
|--|-------------------------|---------------|------|-----------------------------|----------------|------|-------------|
|  | N                       | N = 9 (33,3%) |      | N                           | N = 18 (66,7%) |      |             |
|  |                         | %/moy         | ET   |                             | %/moy          | ET   |             |
| <b>Sexe</b>                            |                         |               |      |                             |                |      | 1           |
| F                                      | 3                       | 33,3          |      | 6                           | 33,3           |      |             |
| M                                      | 6                       | 66,7          |      | 12                          | 66,7           |      |             |
| <b>Age moyen</b>                       |                         |               |      |                             |                |      |             |
| Actuel (an)                            | 9                       | 10,7          | 6,5  | 18                          | 10,8           | 6,2  | 0,96        |
| Au diagnostic (mois)                   | 9                       | 15,7          | 25,3 | 18                          | 12,3           | 29,1 | 0,76        |
| A TO (an)                              | 9                       | 6,7           | 5    | 18                          | 6,8            | 4,9  | 0,93        |
| <b>Ancienneté de la maladie (an)</b>   | 9                       | 9,4           | 5,6  | 18                          | 9,8            | 5,7  | 0,86        |
| <b>Génétique</b>                       |                         |               |      |                             |                |      |             |
| p.Phe508del homozygote                 | 6                       | 66,7          |      | 14                          | 77,8           |      | 0,53        |
| p.Phe508del hétérozygote               | 3                       | 33,3          |      | 4                           | 22,2           |      | 0,53        |
| <b>Statut nutritionnel</b>             |                         |               |      |                             |                |      |             |
| IMC moyen sur A-1 (kg/m <sup>2</sup> ) | 9                       | 16,9          | 2,4  | 18                          | 16,9           | 2,7  | 0,94        |
| Dénutrition                            | 0                       | 0             |      | 1                           | 5,6            |      | 0,47        |
| Gastrostomie                           | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| Alimentation parentérale               | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| <b>Statut respiratoire</b>             |                         |               |      |                             |                |      |             |
| VEMS moyen sur A-1 (%)                 | 7                       | 104           | 13,1 | 14                          | 104,5          | 16,8 | 0,98        |
| VEMS moyen sur A-1 (ZS)                | 7                       | 0,3           | 1    | 14                          | 0,3            | 1,4  | 0,96        |
| Insuffisance respiratoire              | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| Grefe pulmonaire                       | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| ABPA                                   | 0                       | 0             |      | 1                           | 5,6            |      | 0,47        |
| <b>Statut bactériologique</b>          |                         |               |      |                             |                |      |             |
| SAMS                                   | 9                       | 100           |      | 18                          | 100            |      | 1           |
| Pyocyanique                            | 8                       | 88,9          |      | 15                          | 83,3           |      | 0,70        |
| PI isolée                              | 1                       | 11,1          |      | 3                           | 16,7           |      | 0,70        |
| intermittent                           | 7                       | 77,8          |      | 12                          | 66,7           |      | 0,55        |
| chronique                              | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| Achromobacter xylooxidans              | 1                       | 11,1          |      | 2                           | 11,1           |      | 1           |
| PI isolée                              | 0                       | 0             |      | 1                           | 5,6            |      | 0,47        |
| intermittent                           | 1                       | 11,1          |      | 1                           | 5,6            |      | 0,60        |
| chronique                              | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| B. cepacia                             | 2                       | 22,2          |      | 0                           | 0              |      | <b>0,03</b> |
| S. maltophilia                         | 3                       | 33,3          |      | 3                           | 16,7           |      | 0,32        |
| PI isolée                              | 1                       | 11,1          |      | 2                           | 11,1           |      | 1           |
| intermittent                           | 2                       | 22,2          |      | 1                           | 5,6            |      | 0,19        |
| chronique                              | 0                       | 0             |      | 0                           | 0              |      | nc          |
| <b>Atteinte endocrinienne</b>          |                         |               |      |                             |                |      |             |
| IPE                                    | 9                       | 100           |      | 16                          | 88,9           |      | 0,29        |
| Intolérance glucidique                 | 2                       | 22,2          |      | 4                           | 22,2           |      | 1           |
| Diabète                                | 1                       | 11,1          |      | 0                           | 0              |      | 0,15        |
| <b>Atteinte hépatique</b>              |                         |               |      |                             |                |      |             |
| Stéatose                               | 6                       | 66,7          |      | 7                           | 38,9           |      | 0,17        |
| Cirrhose                               | 1                       | 11,1          |      | 0                           | 0              |      | 0,15        |
| <b>Atteinte ORL</b>                    |                         |               |      |                             |                |      |             |
| Polypose nasale                        | 0                       | 0             |      | 7                           | 38,9           |      | 0,05        |
| <b>Atteinte osseuse</b>                |                         |               |      |                             |                |      |             |
| Ostéoporose                            | 1                       | 11,1          |      | 0                           | 0              |      | 0,15        |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients exposés à SAMR et des non-exposés

|   | Enfants infectés à SAMR |      | Enfants non infectés à SAMR |      | p           |
|---|-------------------------|------|-----------------------------|------|-------------|
|   | N = 9 (33,3%)           |      | N = 18 (66,7%)              |      |             |
|   | N                       | %    | N                           | %    |             |
| <b>Azithromycine au long cours</b>              | 7                       | 77,8 | 10                          | 55,6 | 0,26        |
| <b>Antibioprophylaxie alternée séquentielle</b> | 2                       | 22,2 | 0                           | 0    | <b>0,03</b> |
| Amoxicilline - Acide clavulanique               | 2                       | 22,2 | 0                           | 0    | <b>0,03</b> |
| Josamycine                                      | 2                       | 22,2 | 0                           | 0    | <b>0,03</b> |
| Cotrimoxazole                                   | 0                       | 0    | 0                           | 0    | nc          |
| Pyostacine                                      | 0                       | 0    | 0                           | 0    | nc          |
| Linézolide                                      | 0                       | 0    | 0                           | 0    | nc          |
| <b>Antibiothérapie inhalée</b>                  | 8                       | 88,9 | 8                           | 44,4 | <b>0,02</b> |
| Colimycine                                      | 5                       | 55,6 | 2                           | 11,1 | <b>0,01</b> |
| Tobramycine                                     | 4                       | 44,4 | 6                           | 33,3 | 0,57        |

N : effectif, moy : moyenne pour les variables continues, ET : écart-type pour les variables continues, % : pourcentage pour les variables catégorielles, nc : non calculé

**Tableau 2 : Prise en charge thérapeutique sur l'année avant T0 pour les patients exposés à SAMR et les non-exposés**

### 3.1.2. Caractéristiques des patients exposés à SA SCV et des patients non-exposés

Parmi les 10 patients exposés à SA SCV, 3 patients ont eu une primo-infection isolée, 5 patients ont une colonisation intermittente et 2 patients ont une colonisation chronique à SA SCV.

Les patients exposés à SA SCV sont principalement des garçons (6/10 soit 60%). Le diagnostic de mucoviscidose classique a été posé vers 18 mois. Ils sont suivis au CRCM depuis en moyenne 14 ans et 7 mois. L'âge moyen lors de la primo-infection à SA SCV est de 13 ans et 1 mois. 80% des patients exposés à SA SCV sont homozygotes pour la mutation p.Phe508del et 20% sont hétérozygotes pour cette même mutation. Il n'y a pas de différence significative entre les enfants exposés à SA SCV et les non-exposés en terme de sexe, d'âge, d'ancienneté de la maladie ou de mutations génétiques puisqu'il s'agit des critères d'appariement.

Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne l'IMC initial mais le nombre d'enfants alimentés par gastrostomie est significativement plus élevé dans le groupe exposé à SA SCV.

Le statut respiratoire initial est moins bon chez les patients exposés à SA SCV. Le VEMS moyen sur l'année avant T0 est de 72% chez les enfants exposés à SA SCV et de 87,2% chez les enfants non-

exposés ( $p=0,05$ ). 2 patients ayant eu une primo-infection à SA SCV sont insuffisants respiratoires et un de ces patients a eu secondairement une greffe pulmonaire.

Concernant les colonisations bactériennes bronchiques des patients, les 2 groupes sont comparables vis-à-vis du statut pour le pyocyanique puisqu'il s'agit également d'un critère d'appariement. 90% des patients exposés à SA SCV sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont plus colonisés par *Stenotrophomonas maltophilia* que les patients non-exposés (50% versus 10%,  $p=0,01$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les autres bactéries.

Concernant les autres facteurs de risque d'aggravation de la maladie, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes notamment en termes d'atteintes endocrinienne, hépatique, ORL et osseuse. Parmi les patients infectés à SA SCV, 3 ont un diabète et 3 ont une intolérance glucidique. Par manque d'effectif, 1 patient exposé à SA SCV ayant un diabète a été apparié à 1 patient non-exposé diabétique et à 1 patient non diabétique; et 1 patient exposé à SA SCV ayant une intolérance glucidique a été apparié à 2 patients non-exposés ayant une tolérance glucidique normale.

Le tableau 3 résume les caractéristiques des patients exposés à SA SCV et des patients non-exposés auxquels ils sont appariés.

Concernant la prise en charge thérapeutique sur l'année avant la primo-infection à SA SCV, il n'y a pas de différence significative pour la prescription d'azithromycine au long cours. L'antibioprophylaxie alternée séquentielle est plus souvent prescrite chez les patients exposés que chez les non-exposés (80% versus 5%,  $p<0,0001$ ). Les patients exposés à SA SCV reçoivent plus d'amoxicilline - acide clavulanique et de cotrimoxazole en prophylaxie que les patients non-exposés. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour l'antibiothérapie inhalée. (Tableau 4)



|                                       | Enfants infectés à<br>SA SCV |                |      | Enfants non infectés à<br>SA SCV |                |      | p           |
|---------------------------------------|------------------------------|----------------|------|----------------------------------|----------------|------|-------------|
|                                       | N                            | N = 10 (33,3%) |      | N                                | N = 20 (66,7%) |      |             |
|                                       |                              | %/moy          | ET   |                                  | %/moy          | ET   |             |
| <b>Sexe</b>                           |                              |                |      |                                  |                |      | 1           |
| F                                     | 4                            | 40,0           |      | 8                                | 40,0           |      |             |
| M                                     | 6                            | 60,0           |      | 12                               | 60,0           |      |             |
| <b>Age moyen</b>                      |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| Actuel (an)                           | 10                           | 15,1           | 3,4  | 20                               | 14,9           | 2,9  | 0,86        |
| Au diagnostic (mois)                  | 10                           | 18,7           | 38,4 | 20                               | 19,4           | 27,1 | 0,95        |
| A T0 (an)                             | 10                           | 13,1           | 4,4  | 20                               | 13             | 3,9  | 0,95        |
| <b>Ancienneté de la maladie (an)</b>  | 10                           | 14,6           | 3,4  | 20                               | 13,5           | 3,6  | 0,45        |
| <b>Génétique</b>                      |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| p.Phe508del homozygote                | 8                            | 80,0           |      | 16                               | 80,0           |      | 1           |
| p.Phe508del hétérozygote              | 2                            | 20,0           |      | 4                                | 20,0           |      | 1           |
| <b>Statut nutritionnel</b>            |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| IMC moyen sur A-1(kg/m <sup>2</sup> ) | 10                           | 17,6           | 2,3  | 20                               | 18,2           | 3,2  | 0,59        |
| Dénutrition                           | 5                            | 50,0           |      | 5                                | 25,0           |      | 0,17        |
| Gastrostomie                          | 4                            | 40,0           |      | 1                                | 5,0            |      | <b>0,01</b> |
| Alimentation parentérale              | 1                            | 10,0           |      | 1                                | 5,0            |      | 0,60        |
| <b>Statut respiratoire</b>            |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| VEMS moyen sur A-1 (%)                | 10                           | 72,2           | 26,7 | 20                               | 87,2           | 14   | 0,05        |
| VEMS moyen sur A-1 (ZS)               | 10                           | -3,8           | 4,5  | 20                               | -1,1           | 1,2  | <b>0,01</b> |
| Insuffisance respiratoire             | 2                            | 20,0           |      | 0                                | 0              |      | <b>0,03</b> |
| Greffe pulmonaire                     | 1                            | 10,0           |      | 0                                | 0              |      | 0,15        |
| ABPA                                  | 3                            | 30,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 0,16        |
| <b>Statut bactériologique</b>         |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| SAMS                                  | 10                           | 100            |      | 20                               | 100            |      | 1           |
| Pyocyanique                           | 9                            | 90,0           |      | 17                               | 85,0           |      | 0,7         |
| PI isolée                             | 2                            | 20,0           |      | 1                                | 5,0            |      | 0,19        |
| intermittent                          | 6                            | 60,00          |      | 14                               | 70,0           |      | 0,58        |
| chronique                             | 1                            | 10,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 1           |
| Achromobacter xylooxidans             | 1                            | 10,0           |      | 3                                | 15,0           |      | 0,70        |
| PI isolée                             | 0                            | 0              |      | 1                                | 5,0            |      | 0,47        |
| intermittent                          | 1                            | 10,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 1           |
| chronique                             | 0                            | 0              |      | 0                                | 0              |      | nc          |
| B. cepacia                            | 0                            | 0              |      | 0                                | 0              |      | nc          |
| S. maltophilia                        | 5                            | 50,0           |      | 2                                | 10,0           |      | <b>0,01</b> |
| PI isolée                             | 1                            | 10,0           |      | 0                                | 0              |      | 0,15        |
| intermittent                          | 3                            | 30,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 0,16        |
| chronique                             | 1                            | 10             |      | 0                                | 0              |      | 0,15        |
| <b>Atteinte endocrinienne</b>         |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| IPE                                   | 10                           | 100            |      | 20                               | 100            |      | 1           |
| Intolérance glucidique                | 3                            | 30,0           |      | 4                                | 20,0           |      | 0,54        |
| Diabète                               | 3                            | 30,0           |      | 5                                | 25,0           |      | 0,77        |
| <b>Atteinte hépatique</b>             |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| Stéatose                              | 6                            | 60,0           |      | 11                               | 55,0           |      | 0,79        |
| Cirrhose                              | 1                            | 10,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 1           |
| <b>Atteinte ORL</b>                   |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| Polypose nasale                       | 5                            | 50,0           |      | 12                               | 60,0           |      | 0,60        |
| <b>Atteinte osseuse</b>               |                              |                |      |                                  |                |      |             |
| Ostéoporose                           | 2                            | 20,0           |      | 2                                | 10,0           |      | 0,44        |

Tableau 3 : Caractéristiques des patients exposés à SA SCV et des non-exposés

|  | Enfants infectés à<br>SA SCV |    | Enfants non infectés<br>à SA SCV |    | p                 |
|--|------------------------------|----|----------------------------------|----|-------------------|
|  | N = 10 (33,3%)               |    | N = 20 (66,7%)                   |    |                   |
|  | N                            | %  | N                                | %  |                   |
| <b>Azithromycine au long cours</b>             | 8                            | 80 | 15                               | 75 | 0,76              |
| <b>Antibioprofylaxie alternée séquentielle</b> | 8                            | 80 | 1                                | 5  | <b>&lt;0,0001</b> |
| Amoxicilline - Acide clavulanique              | 7                            | 70 | 1                                | 5  | <b>&lt;0,0001</b> |
| Josamycine                                     | 0                            | 0  | 1                                | 5  | 0,47              |
| Cotrimoxazole                                  | 7                            | 70 | 0                                | 0  | <b>&lt;0,0001</b> |
| Pyostacine                                     | 1                            | 10 | 0                                | 0  | 0,15              |
| Linézolide                                     | 0                            | 0  | 0                                | 0  | nc                |
| <b>Antibiothérapie inhalée</b>                 | 8                            | 80 | 12                               | 60 | 0,27              |
| Colimycine                                     | 4                            | 40 | 3                                | 15 | 0,12              |
| Tobramycine                                    | 4                            | 40 | 9                                | 45 | 0,79              |

N : effectif, moy : moyenne pour les variables continues, ET : écart-type pour les variables continues, % : pourcentage pour les variables catégorielles, nc : non calculé

Tableau 4 : Prise en charge thérapeutique sur l'année avant T0 pour les patients exposés à SA SCV et les non-exposés

### **3.2. Comparaison des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires entre les patients exposés aux germes étudiés et les patients non-exposés, à T0 et sur l'année après T0**

#### **3.2.1. Comparaison entre les patients exposés à SAMR et les patients non-exposés**

Concernant la fonction respiratoire, le VEMS moyen est plus bas chez les patients infectés à SAMR que chez les patients non infectés à T0 et sur A+1, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (94% soit -0,5 ZS versus 103% soit 0,3 ZS,  $p=0,13$ ). Par contre, la variation du VEMS moyen sur l'année avant et sur l'année après la primo-infection est significativement plus importante dans le groupe SAMR. En effet, le VEMS moyen diminue de 10,1% soit de 0,8 ZS chez les patients exposés à SAMR contre 1,5% soit 0,1 ZS chez les patients non-exposés ( $p=0,03$ ). Le déclin du VEMS sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12) est plus rapide chez les patients exposés à SAMR (-12,2% versus 1,6%,  $p=0,04$ ). (Tableau 5)

Concernant les caractéristiques cliniques, l'IMC n'est pas significativement différent entre les patients exposés à SAMR et les patients non-exposés, à T0 et au cours de l'année après T0.

Le nombre moyen de cures d'antibiothérapie orale sur A+1 n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (2,2 versus 1,6, p=0,18). Cependant, 67% des patients exposés à SAMR ont reçu plus de cures d'antibiothérapie orale, sur A+1 que sur A-1, contre seulement 28% des patients non-exposés (p=0,04). Le nombre de cures d'antibiothérapie intraveineuse sur A+1 n'est pas significativement différent entre les 2 groupes.

Le nombre d'hospitalisations sur A+1 n'est pas significativement différent entre les 2 groupes. (Tableau 6)

|   | Enfants infectés à SAMR |        |      | Enfants non infectés à SAMR |       |      | p           |
|---|-------------------------|--------|------|-----------------------------|-------|------|-------------|
|   | N = 9 (33,3%)           |        |      | N = 18 (66,7%)              |       |      |             |
|   | N                       | %/moy  | ET   | N                           | %/moy | ET   |             |
| <b>VEMS moyen (%)</b>                               |                         |        |      |                             |       |      |             |
| sur A-1   | 7                       | 104,4  | 13,1 | 14                          | 104,5 | 16,8 | 0,98        |
| à T0  | 7                       | 94,2   | 17,4 | 14                          | 103,8 | 16,9 | 0,23        |
| sur A+1   | 7                       | 94,3   | 9,5  | 14                          | 103,0 | 12,7 | 0,13        |
| <b>VEMS moyen (ZS)</b>                              |                         |        |      |                             |       |      |             |
| sur A-1   | 7                       | 0,3    | 1    | 14                          | 0,3   | 1,4  | 0,96        |
| à T0  | 7                       | -0,5   | 1,5  | 14                          | 0,3   | 1,4  | 0,25        |
| sur A+1   | 7                       | -0,5   | 0,8  | 14                          | 0,3   | 1,1  | 0,14        |
| <b>Variation moyenne du VEMS (%) de A-1 à A+1</b>   | 7                       | -10,1% | 10,1 | 14                          | -1,5% | 7,3  | <b>0,03</b> |
| <b>Variation moyenne du VEMS (ZS) de A-1 à A+1</b>  | 7                       | -0,8   | 0,7  | 14                          | -0,1  | 0,6  | <b>0,03</b> |
| <b>Variation moyenne du VEMS (%) de M-12 à M+12</b> | 5                       | -12,2% | 12,2 | 10                          | 1,6%  | 10,6 | <b>0,04</b> |

Tableau 5 : Evolution du VEMS au cours du temps pour les patients exposés à SAMR et les non-exposés

|                                     | Enfants infectés à SAMR |       |     | Enfants non infectés à SAMR |       |     | p           |
|-------------------------------------|-------------------------|-------|-----|-----------------------------|-------|-----|-------------|
|                                     | N                       | %/moy | ET  | N                           | %/moy | ET  |             |
| <b>IMC moyen (Kg/m<sup>2</sup>)</b> |                         |       |     |                             |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      | 9                       | 16,9  | 2,4 | 18                          | 16,9  | 2,7 | 0,94        |
| <u>à T0</u>                         | 9                       | 17,5  | 2,3 | 18                          | 17,4  | 2,7 | 0,91        |
| <u>sur A+1</u>                      | 9                       | 17,3  | 2,1 | 18                          | 17,4  | 2,8 | 0,93        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                         |       |     |                             |       |     |             |
| variation de l'IMC moyen            | 9                       | 0,4   | 1   | 18                          | 0,5   | 1,2 | 0,73        |
| <b>Nombre de cures d'ATB per os</b> |                         |       |     |                             |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,49        |
| 0 cure                              | 2                       | 22,2  |     | 4                           | 22,2  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 7                       | 77,8  |     | 14                          | 77,8  |     |             |
| - 1 cure                            | 5                       | 55,6  |     | 5                           | 27,8  |     |             |
| - 2 cures                           | 1                       | 11,1  |     | 5                           | 27,8  |     |             |
| - 3 cures                           | 1                       | 11,1  |     | 4                           | 22,2  |     |             |
| nombre moyen de cures               | 9                       | 1,1   | 0,9 | 18                          | 1,5   | 1,1 | 0,37        |
| <u>sur A+1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,33        |
| 0 cure                              | 0                       | 0     |     | 4                           | 22,2  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 9                       | 100   |     | 14                          | 77,8  |     |             |
| - 1 cure                            | 2                       | 22,2  |     | 4                           | 22,2  |     |             |
| - 2 cures                           | 4                       | 44,4  |     | 5                           | 27,8  |     |             |
| - 3 cures                           | 2                       | 22,2  |     | 5                           | 27,8  |     |             |
| - 4 cures                           | 1                       | 11,1  |     | 0                           | 0     |     |             |
| nombre moyen de cures               | 9                       | 2,2   | 1   | 18                          | 1,6   | 1,1 | 0,18        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                         |       |     |                             |       |     |             |
| augmentation des cures              | 6                       | 67%   |     | 5                           | 28%   |     | <b>0,04</b> |
| <b>Nombre de cures d'ATB IV</b>     |                         |       |     |                             |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,19        |
| 0 cure                              | 7                       | 77,8  |     | 17                          | 94,4  |     |             |
| 1 cure                              | 2                       | 22,2  |     | 1                           | 5,60  |     |             |
| nombre moyen de cures               | 9                       | 0,2   | 0,4 | 18                          | 0,1   | 0,2 | 0,20        |
| <u>sur A+1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,15        |
| 0 cure                              | 8                       | 88,9  |     | 18                          | 100   |     |             |
| 1 cure                              | 1                       | 11,1  |     | 0                           | 0     |     |             |
| nombre moyen de cures               | 9                       | 0,1   | 0,3 | 18                          | 0     | 0   | 0,16        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                         |       |     |                             |       |     |             |
| augmentation des cures              | 1                       | 11,1% |     | 0                           | 0%    |     | 0,15        |
| <b>Nombre d'hospitalisations</b>    |                         |       |     |                             |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,19        |
| 0 hospitalisation                   | 7                       | 77,8  |     | 17                          | 94,4  |     |             |
| 1 hospitalisation                   | 2                       | 22,2  |     | 1                           | 5,6   |     |             |
| nombre moyen d'hospit.              | 9                       | 0,2   | 0,4 | 18                          | 0,1   | 0,2 | 0,20        |
| <u>sur A+1</u>                      |                         |       |     |                             |       |     | 0,15        |
| 0 hospitalisation                   | 8                       | 88,9  |     | 18                          | 100   |     |             |
| 1 hospitalisation                   | 1                       | 11,1  |     | 0                           | 0     |     |             |
| nombre moyen d'hospit.              | 9                       | 0,1   | 0,3 | 18                          | 0     | 0   | 0,16        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                         |       |     |                             |       |     |             |
| augmentation des hospit.            | 1                       | 11,1% |     | 0                           | 0%    |     | 0,15        |

Tableau 6 : Evolution au cours du temps de l'IMC, du nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse et du nombre d'hospitalisations chez les patients exposés à SAMR et chez les non-exposés

### **3.2.2. Comparaison entre les patients exposés à SA SCV et les patients non-exposés**

Concernant la fonction respiratoire, le VEMS à T0 est significativement plus bas chez les patients infectés à SA SCV que chez les patients non infectés (57,6% soit -3,5 ZS versus 88,3% soit -1 ZS,  $p=0,0004$ ). Il en est de même pour le VEMS moyen sur A+1 (63% soit -3,1 ZS versus 86,6% soit -1,1 ZS,  $p=0,002$ ). La variation du VEMS moyen sur l'année avant et sur l'année après la primo-infection est significativement plus importante dans le groupe SA SCV. En effet, le VEMS moyen diminue de 9,3% chez les patients exposés à SA SCV contre 0,7% chez les patients non-exposés ( $p=0,001$ ). Le déclin du VEMS sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12) est plus rapide chez les patients exposés à SA SCV (-12,2% versus 1,2%,  $p=0,003$ ). (Tableau 7)

Concernant les caractéristiques cliniques, l'IMC n'est pas significativement différent entre les patients exposés à SA SCV et les patients non-exposés à T0 et au cours de l'année après T0.

Le nombre moyen de cures d'antibiothérapie orale sur A+1 n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (1,2 versus 1,3,  $p=0,78$ ). Cependant, 60% des patients exposés à SA SCV ont reçu plus de cures d'antibiothérapie orale, sur A+1 que sur A-1, contre seulement 20% des patients non-exposés ( $p=0,02$ ). De plus, les patients exposés à SA SCV ont reçu significativement plus de cures d'antibiothérapie intraveineuse que les patients non-exposés sur A-1. Sur A+1, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.

30% des patients exposés à SA SCV ont été hospitalisés au moins 1 fois sur A-1 contre 0% des patients non-exposés ( $p=0,03$ ). Il en est de même sur A+1. (Tableau 8)

|   | Enfants infectés à SA<br>SCV |        |      | Enfants non infectés à<br>SA SCV |       |      | p             |
|---|------------------------------|--------|------|----------------------------------|-------|------|---------------|
|   | N = 10 (33,3%)               |        |      | N = 20 (66,7%)                   |       |      |               |
|   | N                            | %/moy  | ET   | N                                | %/moy | ET   |               |
| <b>VEMS moyen (%)</b>                                   |                              |        |      |                                  |       |      |               |
| sur A-1   | 10                           | 72,2   | 26,7 | 20                               | 87,2  | 14   | 0,05          |
| à T0  | 10                           | 57,6   | 23,2 | 20                               | 88,3  | 17,6 | <b>0,0004</b> |
| sur A+1   | 10                           | 63     | 22,7 | 20                               | 86,6  | 15,3 | <b>0,002</b>  |
| <b>VEMS moyen (ZS)</b>                                  |                              |        |      |                                  |       |      |               |
| sur A-1   | 10                           | -3,8   | 4,5  | 20                               | -1,1  | 1,2  | <b>0,01</b>   |
| à T0  | 10                           | -3,5   | 1,9  | 20                               | -1    | 1,5  | <b>0,0004</b> |
| sur A+1   | 10                           | -3,1   | 1,8  | 20                               | -1,1  | 1,3  | <b>0,002</b>  |
| <b>Variation moyenne du VEMS (%)<br/>de A-1 à A+1</b>   | 10                           | -9,3%  | 6,4  | 20                               | -0,7% | 6,4  | <b>0,001</b>  |
| <b>Variation moyenne du VEMS (ZS)<br/>de A-1 à A+1</b>  | 10                           | -0,7   | 4,3  | 20                               | 0     | 0,5  | 0,44          |
| <b>Variation moyenne du VEMS (%)<br/>de M-12 à M+12</b> | 9                            | -12,1% | 10,5 | 18                               | 1,2%  | 7,2  | <b>0,003</b>  |

Tableau 7 : Evolution du VEMS au cours du temps pour les patients exposés à SA SCV et les non-exposés

|                                     | Enfants infectés à SA SCV |       |     | Enfants non infectés à SA SCV |       |     | p           |
|-------------------------------------|---------------------------|-------|-----|-------------------------------|-------|-----|-------------|
|                                     | N = 10 (33,3%)            |       |     | N = 20 (66,7%)                |       |     |             |
|                                     | N                         | %/moy | ET  | N                             | %/moy | ET  |             |
| <b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b> |                           |       |     |                               |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      | 10                        | 17,6  | 2,3 | 20                            | 18,2  | 3,2 | 0,59        |
| <u>à T0</u>                         | 10                        | 17,8  | 2,1 | 20                            | 18,7  | 3,7 | 0,47        |
| <u>sur A+1</u>                      | 10                        | 17,8  | 1,9 | 20                            | 18,6  | 3,4 | 0,50        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                           |       |     |                               |       |     |             |
| Variation de l'IMC moyen            | 10                        | 0,2   | 1,2 | 20                            | 0,4   | 1   | 0,66        |
| <b>Nombre de cures d'ATB per os</b> |                           |       |     |                               |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | 0,29        |
| 0 cure                              | 3                         | 30,0  |     | 3                             | 15,0  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 7                         | 70,0  |     | 17                            | 85,0  |     |             |
| - 1 cure                            | 6                         | 60,0  |     | 7                             | 35,0  |     |             |
| - 2 cures                           | 1                         | 10,0  |     | 5                             | 25,0  |     |             |
| - 3 ou 4 cures                      | 0                         | 0     |     | 5                             | 25,0  |     |             |
| nombre moyen de cures               | 10                        | 0,8   | 0,6 | 20                            | 1,6   | 1,1 | <b>0,03</b> |
| <u>sur A+1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | 0,76        |
| 0 cure                              | 2                         | 20,0  |     | 5                             | 25,0  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 8                         | 80,0  |     | 15                            | 75,0  |     |             |
| - 1 cure                            | 4                         | 40,0  |     | 6                             | 30,0  |     |             |
| - 2 cures                           | 4                         | 40,0  |     | 7                             | 35,0  |     |             |
| - 3 cures                           | 0                         | 0     |     | 2                             | 10,0  |     |             |
| nombre moyen de cures               | 10                        | 1,2   | 0,8 | 20                            | 1,3   | 1   | 0,78        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                           |       |     |                               |       |     |             |
| augmentation des cures              | 6                         | 60%   |     | 4                             | 20%   |     | <b>0,02</b> |
| <b>Nombre de cures d'ATB IV</b>     |                           |       |     |                               |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | <b>0,04</b> |
| 0 cure                              | 6                         | 60,0  |     | 19                            | 95,0  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 4                         | 40,0  |     | 1                             | 5,0   |     |             |
| - 1 cure                            | 3                         | 30,0  |     | 1                             | 5     |     |             |
| - 5 cures                           | 1                         | 10,0  |     | 0                             | 0     |     |             |
| nombre moyen de cures               | 10                        | 0,8   | 1,5 | 20                            | 0     | 0,2 | <b>0,04</b> |
| <u>sur A+1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | 0,41        |
| 0 cure                              | 6                         | 60,0  |     | 16                            | 80,0  |     |             |
| au moins 1 cure :                   | 4                         | 40,0  |     | 4                             | 20,0  |     |             |
| - 1 cure                            | 2                         | 20,0  |     | 2                             | 10,0  |     |             |
| - 2 ou 3 cures                      | 2                         | 20,0  |     | 2                             | 10,0  |     |             |
| nombre moyen de cures               | 10                        | 0,7   | 1,1 | 20                            | 0,3   | 0,7 | 0,21        |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                           |       |     |                               |       |     |             |
| augmentation des cures              | 1                         | 10,0% |     | 4                             | 20,0% |     | 0,48        |
| <b>Nombre d'hospitalisations</b>    |                           |       |     |                               |       |     |             |
| <u>sur A-1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | <b>0,03</b> |
| 0 hospitalisation                   | 7                         | 70,0  |     | 20                            | 100   |     |             |
| au moins 1 hospitalisation          | 3                         | 30,0  |     | 0                             | 0     |     |             |
| nombre moyen d'hospit.              | 10                        | 0,4   | 0,7 | 20                            | 0     | 0   | <b>0,01</b> |
| <u>sur A+1</u>                      |                           |       |     |                               |       |     | <b>0,03</b> |
| 0 hospitalisation                   | 7                         | 70,0  |     | 20                            | 100   |     |             |
| au moins 1 hospitalisation          | 3                         | 30,0  |     | 0                             | 0     |     |             |
| nombre moyen d'hospit.              | 10                        | 0,4   | 0,7 | 20                            | 0     | 0   | <b>0,01</b> |
| <u>de A-1 à A+1</u>                 |                           |       |     |                               |       |     |             |
| augmentation des hospit.            | 0                         | 0%    |     | 0                             | 0%    |     | nc          |

Tableau 8 : Evolution au cours du temps de l'IMC, du nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse et du nombre d'hospitalisations chez les patients exposés à SA SCV et chez les non-exposés

### 3.3. Evolution des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires après la primo-infection, chez les patients exposés aux germes étudiés

#### 3.3.1. Evolution chez les patients exposés à SAMR

Les patients exposés à SAMR ont une fonction respiratoire moins bonne au cours de l'année après la primo-infection. En effet, leur VEMS moyen passe de 104,3% sur A-1 à 94,3% sur A+1 ( $p=0,03$ ). Sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12), le VEMS a tendance à diminuer de 12% ( $p=0,08$ ). Par contre, il n'y a pas de différence significative, en terme de déclin du VEMS, entre avant et après T0, puisque la variation moyenne du VEMS de M-12 à M-3 est de -8,5% et celle de M+3 à M+12 est de -9,1% ( $p=0,42$ ). Les patients infectés à SAMR ne semblent donc pas s'aggraver plus rapidement après la primo-infection. (Tableau 9)

La figure 5 représente la pente du déclin du VEMS sur les 2 années étudiées pour les patients exposés à SAMR et pour les patients non-exposés. A noter, qu'à T0, le VEMS des patients exposés à SAMR chute. La primo-infection peut donc être assimilée à une exacerbation sur les données cliniques et fonctionnelles respiratoires, bien que l'enfant soit vu dans le cadre d'une évaluation systématique.

Les patients exposés à SAMR gardent un IMC stable même après la primo-infection. (Tableau 9)

Les comparaisons du nombre de cures d'antibiothérapie et du nombre d'hospitalisations n'ont pas été réalisées étant donné le très faible nombre de cas concernés et la faible puissance statistique de ces analyses.

|   | Enfants infectés à SAMR (N=9) |        |      |          |       |      |                     |        |      | p           |
|---|-------------------------------|--------|------|----------|-------|------|---------------------|--------|------|-------------|
|   | Avant T0                      |        |      | Après T0 |       |      | Après T0 - Avant T0 |        |      |             |
|   | N                             | %/moy  | ET   | N        | %/moy | ET   | N                   | %/moy  | ET   |             |
| <b>VEMS moyen (%) sur A-1 et sur A+1</b>                            | 7                             | 104,3% | 13,1 | 7        | 94,3% | 9,5  | 7                   | -10,1% | 10,1 | <b>0,03</b> |
| <b>VEMS moyen (%) à M-12 et à M+12</b>                              | 5                             | 105,0% | 18,7 | 5        | 92,8% | 11,4 | 5                   | -12,2% | 12,1 | 0,08        |
| <b>Variation moyenne du VEMS (%) de M-12 à M-3 et de M+3 à M+12</b> | 5                             | -8,5%  | 6,1  | 7        | -9,1% | 1,05 | 5                   | -3,9%  | 9,9  | 0,42        |
| <b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>) sur A-1 et sur A+1</b>              | 9                             | 16,9   | 2,4  | 9        | 17,3  | 2,1  | 9                   | 0,38   | 1,03 | 0,3         |

Tableau 9 : Comparaison du VEMS et de l'IMC chez les patients exposés à SAMR



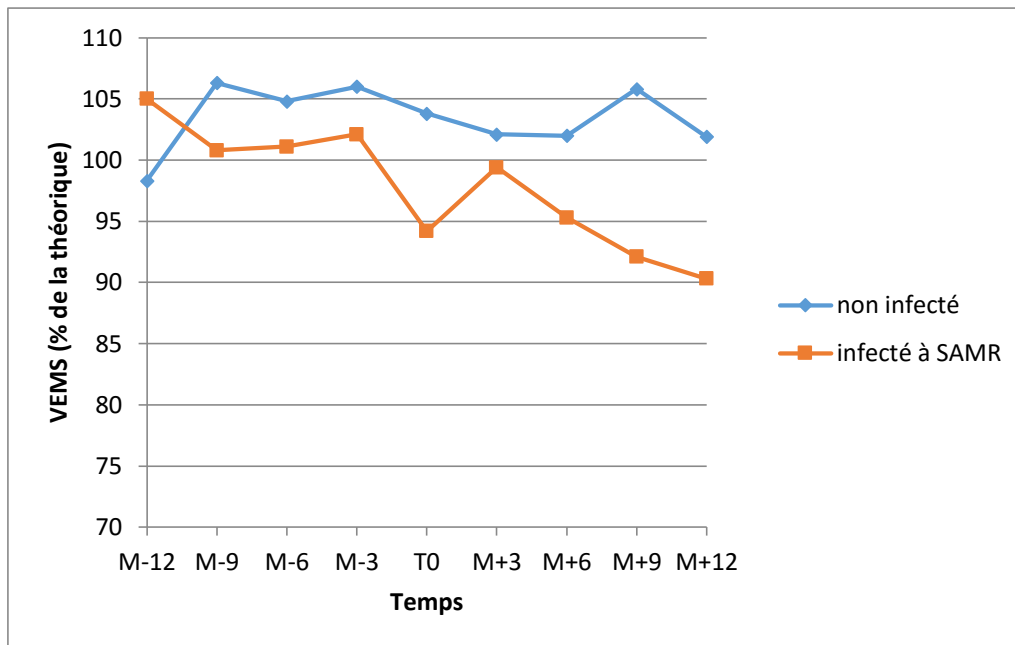


Figure 5 : Décroissance du VEMS en fonction du temps chez les patients exposés à SAMR et chez les non-exposés

### 3.3.2. Evolution chez les patients exposés à SA SCV

Les patients exposés à SA SCV ont une fonction respiratoire moins bonne au cours de l'année après la primo-infection. En effet, leur VEMS moyen passe de 72,2% sur A-1 à 62,9% sur A+1 ( $p=0,001$ ). Sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12), le VEMS diminue de 12% ( $p=0,008$ ). Par contre, il n'y a pas de différence significative, en terme de déclin du VEMS, entre avant et après T0, puisque la variation du VEMS de M-12 à M-3 est de -3% et celle de M+3 à M+12 est de -1,6% ( $p=0,30$ ). Les patients infectés à SA SCV ne semblent donc pas s'aggraver plus rapidement après la primo-infection. (Tableau 10)

La figure 6 représente la pente du déclin du VEMS sur les 2 années étudiées pour les patients exposés à SA SCV et pour les patients non-exposés. A noter, qu'à T0, le VEMS des patients exposés à SA SCV chute. La primo-infection peut donc être assimilée à une exacerbation sur les données cliniques et fonctionnelles respiratoires, bien que l'enfant soit vu dans le cadre d'une évaluation systématique.

Les patients exposés à SA SCV gardent un IMC stable même après la primo-infection. (Tableau 10)

Les comparaisons du nombre de cures d'antibiothérapie et du nombre d'hospitalisations n'ont pas été réalisées étant donné le très faible nombre de cas concernés et la faible puissance statistique de ces analyses.

|  | Enfants infectés à SA SCV (N=10) |       |      |          |       |      |                     |        |      |              | p |
|--|----------------------------------|-------|------|----------|-------|------|---------------------|--------|------|--------------|---|
|  | Avant T0                         |       |      | Après T0 |       |      | Après T0 - Avant T0 |        |      |              |   |
|  | N                                | %/moy | ET   | N        | %/moy | ET   | N                   | %/moy  | ET   |              |   |
| VEMS moyen (%) sur A-1 et sur A+1                            | 10                               | 72,2% | 26,7 | 10       | 62,9% | 22,8 | 10                  | -9,3%  | 6,3  | <b>0,001</b> |   |
| VEMS moyen (%) à M-12 à M+12                                 | 9                                | 71,0% | 24,2 | 10       | 62,7% | 23,7 | 9                   | -12,1% | 10,4 | <b>0,008</b> |   |
| Variation moyenne du VEMS (%) de M-12 à M-3 et de M+3 à M+12 | 9                                | -3%   | 8,7  | 10       | -1,6% | 6,9  | 9                   | -5,6%  | 1,4  | 0,30         |   |
| IMC moyen (kg/m <sup>2</sup> ) sur A-1 et sur A+1            | 10                               | 17,6  | 2,3  | 10       | 17,8  | 1,9  | 10                  | 0,18   | 1,18 | 0,62         |   |

Tableau 10 : Comparaison du VEMS et de l'IMC chez les patients exposés à SA SCV

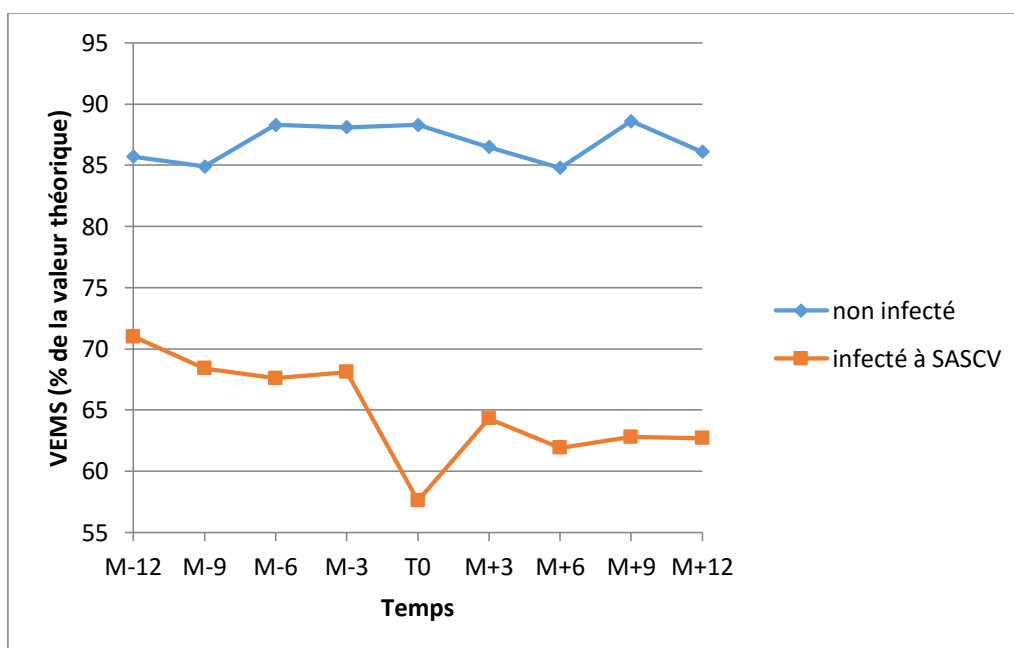


Figure 6 : Décroissance du VEMS en fonction du temps chez les patients exposés à SA SCV et chez les non-exposés

### 3.4. Description de la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection aux germes étudiés

#### 3.4.1. Prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection à SAMR

Lors de la primo-infection à SAMR, l'ensemble des patients ont reçu une antibiothérapie : 8 des patients ont eu une antibiothérapie orale et 1 a eu une antibiothérapie intraveineuse par teicoplanine nécessitant une hospitalisation. Les patients ayant été traités par des antibiotiques oraux ont reçu pour 66,7% d'entre eux une bi-antibiothérapie par rifamycine et fucidine, pour 22,2% d'entre eux de l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique (antibiothérapie initialement probabiliste qui a été poursuivie sans adaptation à l'antibiogramme du fait d'une amélioration clinique du patient), pour 11,1% d'entre eux du cotrimoxazole et pour 11,1% d'entre eux du linézolide. 2 patients ont en plus eu une décontamination cutanée nasale par une antibiothérapie locale visant le SA. (Tableau 11)

|  | Enfants infectés à SAMR |      |
|--|-------------------------|------|
|  | N = 9 (33,3%)           |      |
|  | N                       | %    |
| <b>Cure d'antibiothérapie per os</b>                     | 8                       | 88,9 |
| Rifamycine + Fucidine                                    | 6                       | 66,7 |
| Amoxicilline - Acide Clavulanique                        | 2                       | 22,2 |
| Cotrimoxazole  | 1                       | 11,1 |
| Linézolide   | 1                       | 11,1 |
| <b>Cure d'antibiothérapie IV</b>                         | 1                       | 11,1 |
| Vancomycine  | 0                       | 0    |
| Teicoplanine   | 1                       | 11,1 |
| <b>Hospitalisation</b>                                   | 1                       | 11,1 |
| <b>Décontamination nasale par antibiothérapie locale</b> | 2                       | 22,2 |

Tableau 11 : Prise en charge thérapeutique lors de la primo-colonisation à SAMR

#### 3.4.2. Prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection à SA SCV

Lors de la primo-colonisation à SA SCV, l'ensemble des patients ont reçu une antibiothérapie : 9 des patients ont eu une antibiothérapie orale et 1 a eu une antibiothérapie intraveineuse par teicoplanine nécessitant une hospitalisation. Les patients ayant été traités par des antibiotiques oraux ont reçu pour 80% d'entre eux une antibiothérapie par linézolide, pour 10% d'entre eux de

l'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique, pour 10% d'entre eux du cotrimoxazole. Aucun patient n'a eu de décontamination cutanée nasale par une antibiothérapie locale. (Tableau 12)

|  | <b>Enfants infectés à SA SCV</b> |          |
|--|----------------------------------|----------|
|  | <b>N = 10 (33,3%)</b>            |          |
|  | <b>N</b>                         | <b>%</b> |
| <b>Cure d'antibiothérapie per os</b>                     | 9                                | 90       |
| Rifamycine + Fucidine                                    | 1                                | 10       |
| Amoxicilline - Acide Clavulanique                        | 0                                | 0        |
| Cotrimoxazole  | 1                                | 10       |
| Linézolide   | 8                                | 80       |
| <b>Cure d'antibiothérapie IV</b>                         | 1                                | 10       |
| Vancomycine  | 0                                | 0        |
| Teicoplanine   | 1                                | 10       |
| <b>Hospitalisation</b>                                   | 1                                | 10       |
| <b>Décontamination nasale par antibiothérapie locale</b> | 0                                | 0        |

Tableau 12 : Prise en charge thérapeutique lors de la primo-colonisation à SA SCV

## 4. DISCUSSION

### 4.1. Concernant SAMR

Notre étude a mis en évidence que la fonction respiratoire des patients exposés à SAMR est plus altérée que celle des patients non-exposés et que le déclin du VEMS est plus rapide. Mais nous n'avons pas démontré que cette dégradation de la fonction respiratoire était directement liée à la primo-infection à SAMR. Nous n'avons pas observé de diminution de l'IMC au décours de la primo-infection. Par ailleurs, il semble que les patients, qui ont eu une primo-infection à SAMR, aient une augmentation du nombre de cures d'antibiothérapie orale mais ne soient pas plus souvent hospitalisés.

Dans notre population, la prévalence de la colonisation à SAMR est de 8,2% ce qui est proche de la prévalence en France estimée à partir des données du registre français de la mucoviscidose (7,4% en 2012)(1). Nos patients colonisés sont principalement des garçons. Etant donné la petite taille de l'échantillon, ce résultat peut être dû au hasard. Dans la littérature, la répartition fille/garçon est globalement équilibrée. L'âge de la primo-infection à SAMR dans notre cohorte est de 6 ans et 8 mois ce qui est en accord avec les autres études. En effet, selon l'étude de Muhlebach et al. publiée en 2015, l'âge moyen de la primo-infection à SAMR est de 7 ans quel que soit le type de SCCmec (7). Dans notre travail, les caractéristiques des patients exposés à SAMR sont comparables à celles des patients non-exposés, notamment en termes de statut nutritionnel, d'atteinte pulmonaire et d'atteinte extra-pulmonaire. Ainsi, il ne semble pas que les patients exposés à SAMR aient un phénotype initial plus sévère que les patients non-exposés.

Dans notre étude, les patients infectés à SAMR ont, après la primo-infection, un VEMS moyen plus bas que les patients non infectés, mais cette différence n'est pas significative (94% soit -0,5 ZS versus 103% soit 0,3 ZS,  $p=0,13$ ). Ceci est probablement dû au fait que notre effectif est faible et qu'il nous manque certaines données de VEMS d'enfants qui étaient trop jeunes pour réaliser une EFR interprétable au moment voulu. Le déclin du VEMS sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12) est significativement plus rapide chez les patients exposés à SAMR que chez les non-exposés (-12,2% versus 1,6%,  $p=0,04$ ). Les patients exposés à SAMR ont une fonction respiratoire moins bonne au cours de l'année après la primo-infection puisque leur VEMS moyen passe de 104,3% sur A-1 à 94,3% sur A+1 ( $p=0,03$ ). Par contre, nous n'avons pas montré, pour les 9 patients

exposés à SAMR, d'accélération significative du déclin du VEMS après la primo-infection. Les patients infectés à SAMR ne semblent donc pas s'aggraver plus rapidement après la primo-infection.

En ce qui concerne les données de la littérature, les premières études sur le SAMR chez les patients atteints de mucoviscidose n'ont pas permis de mettre en évidence une altération des performances respiratoires (27)(28), mais des publications plus récentes ont démontré une association significative entre la présence de SAMR dans les voies respiratoires et le déclin de la fonction respiratoire. Les études menées par Dasenbrook et al. montrent que les patients colonisés à SAMR ont un déclin annuel du VEMS 1,5 fois plus rapide que les patients colonisés à SAMS et que la détection de SAMR dans les voies respiratoires est associée à une moindre survie (médiane de survie : - 6.2 ans par rapport aux patients non colonisés) (29)(30). Vanderhelst met aussi en évidence une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire chez les patients colonisés à SAMR (5). D'après une étude récente menée par Cogen chez plus de 900 enfants suivis pour mucoviscidose, un ECBC positif à SAMR est un facteur de risque de déclin accéléré de la fonction pulmonaire (31). Néanmoins pour l'ensemble de ces études, les liens de causalité restent discutés et il est difficile de dire si SAMR est la cause du déclin ou si le patient est prédisposé à être colonisé par SAMR lorsqu'il a une maladie plus avancée.

Concernant les paramètres anthropométriques, notre étude n'a pas montré de diminution significative de l'IMC après la primo-infection à SAMR. Seule l'étude américaine multicentrique de Muhlebach et al. a analysé ce critère et ces résultats sont en accord avec les nôtres puisqu'aucune modification significative des paramètres anthropométriques n'est mise en évidence dans les 2 ans après la primo-colonisation (7). Cependant, il est important de préciser que la perte pondérale et l'altération de l'IMC sont principalement liées à l'augmentation du nombre des exacerbations et à l'altération de l'état respiratoire. L'altération de l'IMC intervient souvent secondairement après la dégradation de l'état respiratoire. Dans notre étude, le suivi des patients après la primo-infection était de 12 mois. Peut-être que nous aurions pu voir un effet significatif de la primo-infection à SAMR sur l'IMC des patients si nous avions suivi les patients sur une plus longue durée.

Concernant l'évolution du nombre de cures d'antibiothérapie, nous avons mis en évidence une augmentation du nombre de cures d'antibiothérapie orale après la primo-infection à SAMR puisque 67% des patients exposés ont reçu plus de cures d'antibiothérapie orale après T0 contre seulement 28% des patients non-exposés ( $p=0,05$ ). Par contre, le nombre de cures

d'antibiothérapie intraveineuse ou le nombre d'hospitalisations n'a pas augmenté de manière significative après T0. L'étude américaine de Ren et al. montre que les patients exposés à SAMR reçoivent plus d'antibiotiques par voie orale, parentérale ou inhalée et qu'ils sont plus souvent hospitalisés que les patients colonisés uniquement à SAMS (32). L'étude américaine observationnelle de Muhlebach et al. montre également une intensification des soins dans les 2 ans après la primo-colonisation à SAMR avec une augmentation du nombre de visites médicales et une augmentation de l'utilisation de médicaments notamment des antibiotiques (7).

Dans notre travail, nous avons constaté que les patients exposés à SAMR ont reçu plus fréquemment une antibioprofylaxie alternée séquentielle avant T0, comme l'amoxicilline - acide clavulanique et la josamycine, que les non-exposés (22,2% versus 0%,  $p=0,03$ ). De même, l'antibiothérapie inhalée est plus souvent prescrite chez les patients exposés à SAMR que chez les non-exposés (88,9% versus 44,4%,  $p=0,02$ ). L'antibioprofylaxie au long cours alternant l'amoxicilline - acide clavulanique et la josamycine favorise-t-elle la primo-infection à SAMR? Ou est-ce que les patients exposés à SAMR reçoivent plus souvent une antibioprofylaxie alternée suite à un stade plus avancé de la maladie avec des exacerbations plus sévères ou plus fréquentes ?

Il n'y a actuellement pas d'étude qui se soit intéressée à montrer un lien entre l'acquisition du SAMR et l'antibiothérapie au long cours orale ou inhalée prescrite chez les patients ayant une mucoviscidose. Par ailleurs, il est connu qu'il existe 2 principaux facteurs de risque d'acquisition du SAMR : le premier est la pression de sélection des staphylocoques résistants par les antibiotiques avec notamment l'exposition aux fluoroquinolones et aux céphalosporines, et le deuxième est la pression de colonisation par transmission croisée du SAMR entre les patients, notamment en milieu hospitalier (33). Dans notre étude, nous avons recueilli le nombre de cures d'antibiothérapie orale et intraveineuse avant T0, mais nous n'avons pas recueilli en détails quels antibiotiques étaient prescrits lors de ces cures. Il aurait été intéressant de comptabiliser le nombre de prescriptions de fluoroquinolones et de céphalosporines afin de voir si ces paramètres ressortaient comme facteurs de risque d'acquisition du SAMR.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique lors de la primo-colonisation, l'ensemble des patients de notre étude ont été traités par une antibiothérapie anti-staphylococcique (8 patients par voie orale et 1 patient par voie intraveineuse). 2 patients ont reçu en plus un antibiotique local visant le SA pour une décontamination cutanée nasale. La conférence

de consensus française de 2002 recommande en première intention une bithérapie par pristinamycine et rifampicine avec comme alternative les glycopeptides et le linézolide. Il est rappelé dans cette conférence qu'aucune étude n'a montré la supériorité de la voie IV sur la voie orale, mais que la voie IV peut être justifiée dans les formes graves (21). L'intérêt de prescrire des antibiotiques topiques dans l'infection à SAMR reste débattu. Aux Etats Unis, 98% des exacerbations à SAMR sont traitées, soit par voie orale avec du cotrimoxazole et de la rifampicine ou avec du linézolide, ou soit par voie intraveineuse avec de la vancomycine ou du linézolide (34). L'histoire naturelle de l'infection à SAMR dans la mucoviscidose est encore mal comprise et la question de la prévention de la colonisation chronique à SAMR, par une éradication précoce du SAMR dès la primo-infection, reste sans réponse (6)(35). Une étude randomisée et contrôlée comparant l'éradication du SAMR versus un placebo, dans la prévention de la colonisation chronique à SAMR, est en cours.

## **4.2. Concernant SASCV**

Notre étude a mis en évidence que la fonction respiratoire des patients exposés à SA SCV est plus altérée que celle des patients non-exposés dès le début de l'étude et que le déclin du VEMS est plus rapide. Mais, comme pour SAMR, nous n'avons pas démontré que cette dégradation de la fonction respiratoire était directement liée à la primo-infection à SA SCV. Nous n'avons pas observé de diminution de l'IMC au décours de la primo-infection. Il semble que les patients aient une augmentation du nombre de cures d'antibiothérapie orale après la primo-infection à SA SCV. Par ailleurs, à la différence des patients exposés à SAMR, les patients exposés à SA SCV ont reçu plus de cures d'antibiothérapie intraveineuse et ont été plus souvent hospitalisés que les patients non-exposés, même avant la primo-infection. Les patients exposés à SA SCV semblent donc être plus sévèrement atteints que les patients non-exposés, dès le début de l'étude.

Dans notre population, la prévalence de la colonisation à SA SCV était de 8,9% ce qui est proche de la prévalence observée dans les autres études européennes (11)(36)(37). En France, le registre de la mucoviscidose ne dispose pas de données de prévalence sur le SA SCV. Aux Etats Unis, la prévalence du SA SCV semble être plus élevée comme pour SAMR (24% selon l'étude de Wolter et al.) (13). Nos patients colonisés sont principalement des garçons. Dans la littérature, la



répartition fille/garçon est variable d'une étude à l'autre. L'âge de la primo-infection à SA SCV dans notre cohorte est de 13 ans et 1 mois. Il est connu que la primo-infection à SA SCV concerne des patients ayant un âge plus avancé que pour SAMR. L'âge moyen de primo-colonisation varie entre les études de 14 à 21 ans (11, 36, 37).

Dans notre cohorte, l'IMC moyen avant la primo-infection n'est pas significativement différent entre les patients exposés et les non-exposés. Certaines études ont montré que les patients colonisés à SA SCV ont un poids plus faible que les patients non infectés et qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant d'acquisition du SA SCV. Par contre, nous avons observé que le statut respiratoire avant T0 est moins bon chez les patients exposés à SA SCV (VEMS moyen : 72% versus 87,2%,  $p=0,05$ ). Ceci est en accord avec les données de la littérature qui confirment que les patients exposés à SA SCV ont une maladie pulmonaire de base plus avancée que les patients non infectés. Dans l'étude américaine prospective pédiatrique de Wolter et al., le VEMS à l'inclusion est également plus bas chez les enfants qui vont secondairement être infectés à SA SCV (80% vs 100,4%,  $p \leq 0,001$ ) (13). En ce qui concerne les colonisations bactériennes des patients, la totalité de nos patients exposés à SA SCV sont colonisés à SAMS. L'acquisition du SA SCV semble être favorisée par une colonisation précoce à SAMS et par l'exposition prolongée à certains antibiotiques (36). De plus, 90% des patients SA SCV de notre population étaient colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*. Certains auteurs attestent que les patients exposés à SA SCV sont plus souvent colonisés à pyocyanique (12)(14), mais d'autres soutiennent qu'il n'y a pas d'association entre ces deux germes (13).

Dans notre étude, les patients infectés à SA SCV ont, après la primo-infection, un VEMS moyen nettement plus bas que les patients non infectés (63% soit -3,1 ZS versus 86,6% soit -1,1,  $p=0,002$ ). De même, le déclin du VEMS sur les 2 ans étudiés (de M-12 à M+12) est significativement plus rapide chez les patients exposés à SA SCV que chez les non-exposés (-12,2% versus 1,2%,  $p=0,003$ ). Les patients exposés à SA SCV ont une fonction respiratoire moins bonne au cours de l'année après la primo-infection puisque leur VEMS moyen passe de 72,2% sur A-1 à 62,9% sur A+1 ( $p=0,001$ ). Par contre, nous n'avons pas montré, pour les 10 patients exposés à SA SCV, d'accélération significative du déclin après la primo-infection. Les patients infectés à SA SCV ne semblent donc pas s'aggraver plus rapidement après la primo-infection.

L'ensemble des études réalisées sur le sujet montrent que les patients colonisés à SA SCV ont une fonction pulmonaire plus altérée (12)(36). Dans l'étude de Wolter et al. le déclin du VEMS sur 2

ans chez les patients colonisés à SA SCV est de -7.9% contre seulement -1.9% chez les patients non colonisés, ce qui est en accord avec nos résultats (13). Mais ces études ne permettent pas de savoir si c'est le stade avancé de l'atteinte pulmonaire qui entraîne l'émergence de SA SCV ou si c'est SA SCV qui est responsable du déclin de la fonction pulmonaire. Selon Kahl, SA SCV n'est pas forcément plus virulent mais sa présence, dans les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose, est un marqueur d'une maladie pulmonaire plus sévère nécessitant une utilisation répétée d'antibiotiques (9).

Concernant les paramètres anthropométriques, notre étude n'a pas montré de diminution significative de l'IMC après la primo-infection à SA SCV. Aucune étude n'a étudié la variation de l'IMC avant la nôtre. Probablement que la durée de notre étude est trop courte pour voir un effet significatif de la primo-infection à SA SCV sur l'IMC des patients.

Concernant l'évolution du nombre de cures d'antibiothérapie, nous avons mis en évidence une augmentation du nombre de cures d'antibiothérapie orale après la primo-infection à SA SCV puisque 60% des patients exposés ont reçu plus de cures d'antibiothérapie orale après T0 contre seulement 20% des patients non-exposés ( $p=0,02$ ). Les patients exposés ont reçu plus de cures d'antibiothérapie intraveineuse et ont été plus souvent hospitalisés que les patients non-exposés que ce soit au cours de l'année avant la primo-infection ou au cours de l'année après. Ceci conforte le fait que les patients exposés à SA SCV ont une maladie plus sévère et que la prise en charge thérapeutique est intensifiée.

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients exposés à SA SCV recevaient plus fréquemment une antibioprofylaxie alternée séquentielle avant T0, comme l'amoxicilline - acide clavulanique et le cotrimoxazole, que les non-exposés (80% versus 5%,  $p<0,0001$ ). L'antibioprofylaxie au long cours alternant l'amoxicilline - acide clavulanique et le cotrimoxazole favorise-t-elle la primo-infection à SA SCV ? Ou est-ce que les patients exposés à SA SCV reçoivent plus souvent une antibioprofylaxie alternée suite à un stade de la maladie plus avancé avec des exacerbations plus sévères ?

Selon Besier, la prise de cotrimoxazole au long cours est un facteur de risque indépendant de l'infection à SA SCV (12). Wolter confirme que la détection de SA SCV est significativement associée à un traitement prolongé par cotrimoxazole (OR 9.5, IC 4.7-19.2,  $p\leq 0.001$ ) (13). Dans l'étude italienne de Morelli et al. publiée en 2015, 100% des patients colonisés à SA SCV ont eu un

traitement prolongé par cotrimoxazole dans l'année avant l'acquisition de la bactérie contre seulement 42% dans le groupe des patients non colonisés à SA SCV (14). Le mécanisme physiopathologique, expliquant le lien entre l'exposition prolongé au cotrimoxazole et l'apparition des souches de SA SCV, n'est à ce jour pas connu.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection, l'ensemble des patients de notre étude a été traité par une antibiothérapie anti-staphylococcique (9 patients par voie orale et 1 patient par voie intraveineuse). 80% d'entre eux ont reçu une antibiothérapie par linézolide en espérant une éradication du germe, ce qui est légèrement supérieur à ce qui est observé dans l'étude de Morelli et al. (14). Il n'existe pas de données validées pour le traitement du SA SCV, mais la conférence de consensus de 2002 propose, en cas de signes cliniques, la prescription de rifampicine en association avec l'acide fucidique (21). L'élimination du SA SCV est difficile du fait de sa localisation intracellulaire. En effet, ce germe a la capacité de pénétrer par endocytose dans les cellules non phagocytaires et ainsi de persister et de se répliquer au sein de ces cellules en échappant ainsi à l'action des antibiotiques (10). De plus, les souches de SA SCV ont un haut niveau de résistance aux antibiotiques normalement actifs sur SAMS, comme les aminosides ou le cotrimoxazole. La résistance du SA SCV aux aminosides est liée à la diminution du gradient électrochimique membranaire ce qui altère le transport actif de l'antibiotique à travers la paroi bactérienne. La résistance du SA SCV au cotrimoxazole est liée soit à une modification de la cible de l'antibiotique, ce qui empêche la fixation de celui-ci sur la bactérie, ou soit à une hyperproduction de la cible de l'antibiotique par la bactérie. Certaines souches sont résistantes à la méticilline. Il faut donc adapter l'antibiothérapie à l'antibiogramme du SA SCV si celui-ci a pu être réalisé.

### **4.3. Concernant l'étude**

Il s'agit de la première étude s'intéressant à la fois à l'influence du SAMR et du SA SCV sur l'évolution clinique et fonctionnelle respiratoire de patients atteints de mucoviscidose.

Les patients inclus dans notre étude sont exclusivement des enfants. Ainsi les résultats sont plus spécifiques à la pneumologie infantile. De plus, les enfants ont pour la plupart moins de comorbidités que les patients adultes, ce qui limite les facteurs de confusion. Nous avons apparié chaque patient exposé à 2 patients non-exposés de même âge, même ancienneté de la maladie,

même sexe, même statut bactériologique pour *Pseudomonas aeruginosa*, même statut de tolérance glucidique et avec des mutations génétiques similaires, afin de limiter au maximum les biais de confusion et d'avoir le moins de différences en termes de sévérité de la maladie entre les patients exposés et les patients non-exposés. Par contre, par manque d'effectif, nous n'avons pas pu appairer les patients sur le VEMS et l'IMC au départ, ni sur le statut bactériologique en dehors du pyocyanique, ni sur l'existence concomitante d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une pathologie hépatique ou d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA).

Notre étude a des limites non négligeables à prendre en compte. Tout d'abord, notre travail est rétrospectif et monocentrique. De plus, le nombre de patients inclus est limité car les infections à SAMR et à SA SCV sont rares, ce qui influe sur la puissance statistique de l'étude. Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, il existe un biais de mesure dans l'interprétation des résultats. En effet, le recueil de paramètres étudiés s'est fait sur dossiers et il est possible que certaines données concernant les cures d'antibiothérapie orale prises à domicile soient sous estimées par défaut de mémorisation du patient et de sa famille lors de la consultation médicale, ou par défaut d'information de ces données dans le dossier.

Dans notre travail, nous avons évalué l'impact d'une primo-infection à SAMR ou à SA SCV sur une période limitée de 2 ans. Cette durée est peut-être trop courte pour observer un effet significatif sur l'évolution de la maladie. De plus, nous avons rassemblé les patients ayant eu une primo-infection isolée avec ceux ayant une colonisation intermittente ou chronique, comme la plupart des études sur le sujet. Il aurait été plus judicieux d'analyser ces patients dans 3 sous-groupes, mais ceci n'a pas été possible par manque d'effectif. De même, pour le groupe des patients exposés à SA SCV, nous n'avons pas distingué les enfants infectés par des souches de SA SCV résistantes à la méticilline de ceux infectés par des souches SA SCV sensibles à la méticilline. Il aurait été intéressant de comparer l'évolution de ces 2 sous-groupes mais ceci aurait entraîné une perte de puissance supplémentaire.

Pour la détection des bactéries étudiées, nos patients bénéficiaient tous les 3 mois d'une analyse microbiologique des sécrétions respiratoires, obtenues soit au décours d'une expectoration ou soit par un écouvillonnage pharyngé. Ces prélèvements reflètent l'état infectieux des voies aériennes proximales et peuvent ne pas mettre en évidence certaines colonisations bactériennes profondes. Nous n'avons pas réalisé de lavage broncho-alvéolaire par endoscopie

bronchique pour obtenir des prélèvements bronchiques plus distaux, car il s'agit d'un examen invasif qui nécessite une sédation et qui n'est pas indemne de morbidité. De plus, sa réalisation n'est pas recommandée, en pratique courante, pour la surveillance bactériologique des patients, à la différence de l'ECBC (21).

Dans notre étude, nous avons retenu le VEMS comme principal critère d'évaluation de la fonction respiratoire. Bien que le VEMS soit le reflet imparfait de l'état clinique du patient, puisqu'il n'est pas toujours reproductible et qu'il dépend de la coopération de l'enfant, il reste le paramètre le plus référencé pour l'étude de la fonction respiratoire au cours du suivi de la maladie. Par ailleurs, il aurait été intéressant de compléter l'évaluation du syndrome obstructif par l'étude des débits expiratoires maximaux, et d'évaluer l'obstruction bronchique très distale par l'étude des paramètres de la distension thoracique et/ou par la mesure de l'indice de clairance pulmonaire.

Pour les 2 germes étudiés, nous avons constaté que la fonction respiratoire des patients infectés à SAMR ou à SA SCV est plus altérée que celle des patients non infectés avec un déclin du VEMS plus rapide. Cependant, nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre la variation du VEMS avant la primo-infection et la variation du VEMS après. Probablement que nous n'avons pas assez de patients exposés aux germes et que notre étude manque de puissance pour mettre en évidence une différence significative. De plus, nous ne savons pas depuis combien de temps exactement le patient est infecté par l'un de ces germes. En effet, dans la mucoviscidose, il n'y a pas d'alerte fébrile ni de marqueurs infectieux biologiques ou sérologiques spécifiques pouvant nous orienter sur le début précis de l'infection. Les germes ont été identifiés pour la plupart au cours du suivi trimestriel du patient. Il est possible que les patients aient été colonisés par SAMR ou SA SCV avant T0, sans que ces germes n'aient été identifiés. Ceci pourrait expliquer le fait que, même avant T0, la fonction respiratoire des patients exposés se dégrade plus vite que celle des non-exposés.

Des études prospectives, de grande échelle et sur une durée plus prolongée seraient souhaitables pour préciser la réelle influence de ces germes sur l'évolution de la maladie. Une analyse multivariée permettrait de démontrer l'existence ou non d'un lien de causalité entre la primo-infection à SAMR ou à SA SCV et l'altération de paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires. La difficulté de mise en place d'une telle étude est liée aux infections aux autres

germes pathogènes et aux comorbidités, qui peuvent survenir au cours de l'étude et ainsi interférer sur l'évolution de la maladie.

Etant donné l'augmentation de la prévalence de ces pathogènes résistants, des recommandations, sur la prise en charge thérapeutique lors de la primo-infection et sur l'intérêt d'une antibioprofylaxie secondaire, doivent être réalisées. De plus, le développement des techniques de biologie moléculaire, pour l'étude des caractéristiques génotypiques des souches de SAMR et de SA SCV, semble indispensable pour les études épidémiologiques.

## 5. CONCLUSION

Le profil des patients infectés par SAMR semble différent du profil des patients exposés à SA SCV. Les patients exposés à SA SCV ont un âge plus avancé et ont une maladie pulmonaire à un stade plus avancé que les patients exposés à SAMR.

Les patients exposés à SAMR ou à SA SCV ont une fonction respiratoire plus altérée, avec un déclin du VEMS plus rapide, que les patients non-exposés. L'IMC ne semble pas diminuer après la primo-infection. Par contre, les patients infectés aux germes étudiés ont une intensification de la prise en charge thérapeutique, avec notamment une augmentation du nombre de cures d'antibiothérapie orale après la primo-infection. Cependant, il est difficile de savoir si ces germes sont exclusivement impliqués dans la dégradation des paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires ou si c'est le stade avancé de l'atteinte pulmonaire qui favorise l'émergence de SAMR et de SA SCV.

Les patients exposés aux germes reçoivent plus fréquemment des traitements antibioprophyllactiques prescrits de façon alternée. La pression de sélection exercée par ces antibiotiques prescrits au long cours est-elle un facteur de risque d'acquisition de ces germes résistants ? Ou est-ce que les patients exposés à ces germes reçoivent plus souvent une antibioprophyllaxie alternée, suite à un stade plus avancé de la maladie ?

La prise en charge thérapeutique des primo-infections à SAMR et à SA SCV est peu standardisée et il semble nécessaire que des recommandations de traitement soient établies. L'intérêt d'une éradication précoce de ces germes et d'une antibioprophyllaxie secondaire, dans le but de prévenir la colonisation chronique, reste débattu et mériterait d'être exploré dans des études prospectives.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2012 2014.
2. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem*. 2012 Oct;45(15):1132–44.
3. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002 Jan;121(1):pp 64–72.
4. Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical Significance of Microbial Infection and Adaptation in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jan;24(1):pp 29–70.
5. Vanderhelst E, De Meirleir L, Verbanck S, Piérard D, Vincken W, Malfroot A. Prevalence and impact on FEV1 decline of chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonization in patients with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Jan;11(1):pp 2–7.
6. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2015 May;14(3):pp 293–304.
7. Muhlebach MS, Heltshe SL, Popowitch EB, Miller MB, Thompson V, Kloster M, et al. Multicenter Observational Study on Factors and Outcomes Associated with Different MRSA Types in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar 6;
8. Champion EA, Miller MB, Popowitch EB, Hobbs MM, Saiman L, Muhlebach MS, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular typing of MRSA in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar;49(3):pp 230–7.
9. Kahl BC. Impact of *Staphylococcus aureus* on the pathogenesis of chronic cystic fibrosis lung disease. *Int J Med Microbiol*. 2010 Dec;300(8):pp 514–9.
10. Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury*. 2006 May;37 Suppl 2:pp 26–33.
11. Rivier A. Intérêt d'un milieu chromogène pour la détection des variants à petites colonies de *Staphylococcus aureus*. *Epidémiologie bactérienne des patients atteints de mucoviscidose suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de Nancy en 1997 et en 2007*. [Nancy]: Th. Pharmacie; 2008.
12. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, et al. Prevalence and Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants in Cystic Fibrosis Lung Disease. *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45(1):pp 168–72.
13. Wolter DJ, Emerson JC, McNamara S, Buccat AM, Qin X, Cochrane E, et al. *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants Are Independently Associated With Worse Lung Disease in Children With Cystic Fibrosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug 1;57(3):pp 384–91.
14. Morelli P, De Alessandri A, Manno G, Marchese A, Bassi M, Lobello R, et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* small colony variant strains isolated from Italian patients attending a regional cystic fibrosis care centre. *New Microbiol*. 2015 Apr;38(2):pp 235–43.



15. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J*. 2000 Oct 1;16(4):pp 749–67.
16. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):pp 589–95.
17. Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol*. 1995 Aug;48(8):pp 1041–9.
18. Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992 Sep;151(9):pp 684–7.
19. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2008;76(2):pp 181–6.
20. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006 Nov;130(5):pp 1441–7.
21. Conférence de consensus: Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. *Rev Mal Respir*. 2003;20:pp 53–61.
22. Broeck JV den, Willie D, Younger N. The World Health Organization child growth standards: expected implications for clinical and epidemiological research. *Eur J Pediatr*. 2008 Aug 1;168(2):pp 247–51.
23. Counil FP, Karila C, Le Bourgeois M, Matecki S, Lebras MN, Couderc L, et al. [Cystic fibrosis: how to use pulmonary function tests]. *Rev Mal Respir*. 2007 Jun;24(6):pp 691–701.
24. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):pp 1324–43.
25. Société Française de Microbiologie. Infections broncho-pulmonaires et mucoviscidose. In: Rémic. 5ème édition. 2015. p. 370p.
26. Allouch P.Y., Bajolet O., Bingen E., Chabanon G., Flandrois J.P., Marty N., De Montclos M., Monteil H., Pangon B., Plésiat B., Vernet V., Weber M. Recommandations pour l’analyse bactériologique des prélèvements d’expectorations chez les patients atteints de mucoviscidose. In: *Référentiel en microbiologie médicale* (ed) société française de Microbiologie. 2010. p. pp 99–104.
27. Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, Conway SP. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001 Feb;84(2):pp 160–2.
28. Sawicki GS, Rasouliyan L, Pasta DJ, Regelman WE, Wagener JS, Waltz DA, et al. The impact of incident methicillin resistant *Staphylococcus aureus* detection on pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Nov;43(11):pp 1117–23.
29. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 15;178(8):pp 814–21.

30. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):pp 2386–92.
31. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Aug;50(8):pp 763–70.
32. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, et al. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Jun;42(6):pp 513–8.
33. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2005 Mar;4(1):49–52.
34. Zobell JT, Epps KL, Young DC, Montague M, Olson J, Ampofo K, et al. Utilization of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in cystic fibrosis: Survey of Anti-MRSA Antibiotics in CF. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Jan;
35. Lo DKH, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD009650.
36. Schneider M, Mühlemann K, Droz S, Couzinet S, Casaulta C, Zimmerli S. Clinical Characteristics Associated with Isolation of Small-Colony Variants of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from Respiratory Secretions of Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2008 May;46(5):pp 1832–4.
37. Yagci S, Hascelik G, Dogru D, Ozcelik U, Sener B. Prevalence and genetic diversity of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Jan;19(1):pp 77–84.

VU

**NANCY, le 18 septembre 2015**

Le Président de Thèse

**Professeur C. SCHWEITZER**

**NANCY, le 22 septembre 2015**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8027

**NANCY, le 25 septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** La prévalence des infections broncho-pulmonaires à *Staphylococcus aureus* méticilline résistant (SAMR) et à *Staphylococcus aureus* variants à petites colonies (SA SCV) augmente chez les patients atteints de mucoviscidose. Le rôle de ces germes dans la pathogénie de l'atteinte respiratoire est controversé. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact de SAMR et de SA SCV sur l'évolution des enfants atteints de mucoviscidose.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de type exposés / non-exposés. Chacun des 9 patients exposés à SAMR et des 10 patients exposés à SA SCV a été apparié à 2 patients non-exposés aux germes, de même âge, même sexe, même statut bactériologique pour le pyocyanique, avec des mutations génétiques similaires et avec le même statut de tolérance glucidique. T0 correspond à la date de primo-infection à SAMR ou à SA SCV. Le volume expiré maximal par seconde (VEMS), l'indice de masse corporelle (IMC), le nombre de cures d'antibiotiques et le nombre d'hospitalisations ont été comparés entre les exposés et les non-exposés sur l'année avant T0 et sur l'année après.

**Résultats :** Le déclin du VEMS sur les 2 ans étudiés est plus rapide chez les patients exposés à SAMR ou à SA SCV que chez les non-exposés (SAMR : -12,2% vs 1,6%,  $p=0,04$  ; SA SCV : -12,2% vs 1,2%,  $p=0,003$ ). Pour les patients exposés à SAMR ou à SA SCV, la variation du VEMS n'est pas plus importante après T0 ( $p=0,42$  et  $p=0,30$ ). L'IMC ne varie pas de façon significative après T0. Le pourcentage de patients recevant plus de cures d'antibiothérapie orale après T0 est plus élevé chez les patients exposés (SAMR : 67% vs 28%,  $p=0,05$  ; SA SCV : 88% vs 44%,  $p=0,02$ ). Il n'y a pas d'augmentation significative du nombre de cures d'antibiothérapie intraveineuse ou du nombre d'hospitalisation après T0.

**Conclusion :** Il existe une dégradation clinique et fonctionnelle respiratoire plus importante chez les patients infectés à SAMR ou à SA SCV mais les limites de l'étude ne permettent pas de conclure sur l'implication exclusive de ces germes.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Impact of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus aureus* small colony variants detection in respiratory secretions from cystic fibrosis children

---

**THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015**

---

**MOTS CLEFS :** Mucoviscidose ; infection, *Staphylococcus aureus* méticilline résistant ; *Staphylococcus aureus* variants à petites colonies ; fonction respiratoire ; antibiothérapie

---

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---