

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 271

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention PÉDIATRIE

PAR

Mme Lorène CARDOUAT  
Née le 08/10/1989 à Créteil

-----

**Intérêt des nébulisations de sérum salé hypertonique  
pour les prélèvements respiratoires à visée microbiologique  
chez les enfants atteints de mucoviscidose**

**- Comparaison des résultats bactériologiques avant et après aérosol -**

-----

Président de thèse : Professeur Vincent LAUGEL

Directrice de thèse : Docteure Laurence WEISS



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général :**  
M. GALY Michaël



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	<b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil    HC = Hôpital Civil    HP = Hôpital de Haute-pierre    PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IG BMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

---

**A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES**


---

<b>NOM et Prénoms</b>	<b>CS*</b>	<b>Services Hospitaliers ou Institut / Localisation</b>	<b>Sous-section du Conseil National des Universités</b>
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

<b>MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option ; pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie</li> <li>- Service d'Oncologie Médicale / ICANS</li> </ul>
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pharmacie-pharmacologie</li> <li>- Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)</li> </ul>
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim</li> </ul>
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gériatrie</li> <li>- Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau</li> </ul>
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO)</li> <li>- UCSA</li> </ul>
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO</li> </ul>
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO</li> <li>- «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Locomax</li> <li>- Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique</li> <li>- Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO</li> </ul>
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation</li> <li>- SAMU</li> </ul>

---

### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Vincent Laugel, vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury. Je vous en remercie et vous prie de croire en ma profonde estime.

À Monsieur le Professeur Romain Kessler, vous me faites aujourd'hui l'honneur de juger mon travail en participant à ce jury, je vous remercie pour votre disponibilité.

À Monsieur le Docteur Antoine Grillon, merci du temps que tu as consacré à ce travail et au précédent, ainsi qu'à ta participation à ce jury.

À Madame la Docteure Ariane Zaloszyc, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, merci de ta disponibilité.

À Madame la Docteure Laurence Weiss pour avoir dirigé mon travail en ayant pris le temps de répondre à toutes mes questions et pour m'avoir guidée durant ce long processus.

À Paul Marques, kinésithérapeute du CRCM, sans qui cette étude n'aurait pu voir le jour, pour ta participation et ton aide toujours bienveillante.

À toutes les techniciennes du laboratoire de microbiologie qui ont pris de leur temps pour permettre l'aboutissement de cette étude.

### Et à tous ceux qui comptent :

À mon père pour son soutien inconditionnel et son aide précieuse tout au long de ces années. Pour sa participation active à ma formation, sa capacité de remotivation lors des moments clefs, et sa relecture attentive de mon travail.

À ma mère pour son soutien inconditionnel également, pour sa présence à mes côtés à toutes les étapes de ma vie et son intérêt pour mon bien être et mon épanouissement malgré les difficultés de la vie quotidienne.

À mes sœurs, toujours présentes physiquement ou au bout du fil pour partager les joies et les coups durs et faire en sorte que la vie soit plus douce.

À Hervé, entre autres pour la transmission de ses astuces techniques qui m'ont facilité la vie plus d'une fois et à Philours pour son soutien, sa présence, et ses bons mots.

À mes neveux et nièces adorés : Merlin, Manon, Virgile, Romane, Lili et Elliott pour apporter la bonne humeur et la joie indispensables à mon épanouissement et à celui de toute la famille.

À Isabelle, Mathieu et Morgane pour leur bienveillance, et pour la bonne humeur qui règne lors de nos réunions familiales.

À mes amis, en particulier Eva, Fred et Clarisse sans qui ces années auraient paru bien plus longues. À Edouard et à mon filleul Victor qui m'apportent déjà tellement. À Pauline, mon amie d'enfance qui m'a permis d'arriver à l'âge adulte avec plein de beaux souvenirs.

Enfin et surtout, merci à Damien pour tout le bonheur apporté dès le jour de notre rencontre, et qui continue de me faire rire, de me soutenir et de me changer les idées après plus de 10 ans de vie commune. Merci pour la famille que tu m'as apportée. Merci à Charlie qui illumine nos jours et nos nuits depuis 2 ans et demi et qui apporte la joie et la tendresse dans notre foyer. Et merci au bébé à venir qui amène son lot de petits bonheurs avant même d'avoir vu le jour.

## TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES .....	15
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	17
LISTE DES ILLUSTRATIONS .....	18
TABLEAUX .....	18
I. Introduction.....	19
A. La mucoviscidose : généralités.....	19
1. Généralités, histoire et épidémiologie.....	19
2. Dépistage et diagnostic .....	21
3. Clinique.....	23
4. Suivi et prise en charge .....	25
B. Physiopathologie des anomalies respiratoires.....	26
1. Anomalies de la protéine CFTR et mucus visqueux.....	26
2. Classification des mutations CFTR .....	31
3. Infection et inflammation respiratoires précoces .....	33
C. Manifestations respiratoires de la mucoviscidose .....	34
1. Signes cliniques .....	34
2. Atteinte microbiologique .....	35
3. Intrication avec le pronostic.....	39
D. Prélèvements respiratoires chez les enfants atteints de mucoviscidose .....	40
E. Usage du sérum salé hypertonique : historique et usage pratique.....	41
F. Objectif de notre étude .....	42
II. Matériel et méthodes.....	43
A. Caractéristiques de l'étude .....	43
B. Protocole de l'étude.....	44
C. Analyse microbiologique .....	45
D. Analyse statistique.....	45
III. Résultats .....	46
A. Population.....	46
B. Tolérance de la procédure .....	47
C. Mode de prélèvement avant et après aérosol.....	47
D. Comparaison des résultats microbiologiques.....	48
IV. Discussion .....	52
A. Intérêt actuel pour l'expectoration induite et recommandations.....	52

B.	Résultats de notre étude.....	52
1.	Tolérance.....	52
2.	Mode de prélèvement.....	53
3.	Analyse microbiologique .....	54
C.	Comment expliquer l'absence de supériorité de l'expectoration induite dans notre étude ? .....	55
D.	Études en faveur de l'utilisation du SSH .....	57
E.	Études remettant en question l'intérêt du SSH.....	59
F.	Conséquences pratiques au CRCM de Strasbourg.....	61
V.	Conclusion .....	62
VI.	Annexe .....	64
A.	Annexe 1 : Extrait du protocole de prélèvement respiratoire proposé par le centre de référence pédiatrique pour la mucoviscidose (Hôpital Necker, Paris). .....	64
VII.	Bibliographie.....	65



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMP/ATP : Adénosine Mono-Phosphate / Adénosine Tri-Phosphate

AP : Aspiration Pharyngée

BGN : Bactéries Gram Négatif

CFTR : Cystic Fibrosis conductance Trans Regulator

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRCM : Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose

ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

F508del : mutation delta F 508

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

NaCl : Chlorure de Sodium

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

SARM/SASM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline / Sensible à la méricilline

SSH : Sérum Salé Hypertonique

TIR : Trypsine Immuno-Réactive

VAI/VAS : Voies Aériennes Inférieures / Supérieures

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES

Figure 1 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique et biologique (7) .....	23
Figure 2 - La protéine CFTR fonctionnelle (10) .....	27
Figure 3 - Hypothèse de la déshydratation du mucus (10).....	29
Figure 4 - Conséquences des anomalies de fonction de la protéine CFTR (19) .....	30
Figure 5 - Colonisation des voies respiratoires en fonction de l'âge.....	38
Figure 6 - Micro-organismes détectés par aspiration pharyngée ou expectoration induite dans l'étude de Ronchetti et al (53).....	59
Figure 7 - Détection des micro-organismes par différents types de prélèvements - Eyns et al (69) .....	60

## TABLEAUX

Tableau 1 - Caractéristiques de la population .....	46
Tableaux 2 - Types de prélèvement avant et après aérosol de sérum salé hypertonique .....	47
Tableau 3 - Micro-organismes détectés dans les voies respiratoires de nos patients.....	48
Tableau 4 - Comparaison de la détection globale des micro-organismes avant et après aérosol .....	49
Tableau 5 - Comparaison de la détection de chaque micro-organisme avant et après aérosol	51

## I. Introduction

### A. La mucoviscidose : généralités

#### 1. Généralités, histoire et épidémiologie

##### Généralités

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves touchant les populations caucasiennes. De transmission autosomique récessive, elle est causée par une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), situé sur le bras long du chromosome 7 (1). Ce gène code la protéine CFTR, dont la fonction principale est celle d'un canal chlore présent au sein des membranes épithéliales de nombreux organes. Cette protéine est chargée d'assurer la fluidité du mucus produit par les cellules de revêtement des organes creux. Plus de 2000 mutations ont été identifiées à ce jour, la plupart étant rares (2). Ces différentes mutations ont un impact varié sur l'expression du gène ou de la protéine CFTR (3) :

- Certaines sont des mutations neutres n'entraînant pas de symptômes.
- D'autres ne sont pas impliquées dans la mucoviscidose mais peuvent entraîner des pathologies associées à CFTR (CFTR Related Disorder) comme des agénésies des canaux déférents, des pancréatites chroniques, des dilatations des bronches, des polyposes nasales, ou encore des cholangites sclérosantes primitives.
- Parmi les mutations responsables de la mucoviscidose, la plus fréquente en Europe est la mutation historiquement appelée F508del, aujourd'hui dénommée p.Phe508del, qui touche 80% des malades en France, dont la moitié à l'état

homozygote (4). Elle correspond à une délétion de trois bases qui conduit à la perte de la phénylalanine en position 508 de la protéine.

### Histoire

Historiquement, certains symptômes caractéristiques de la maladie auraient été identifiés et associés à une mortalité précoce avant même le Moyen Âge. On prédisait une mort précoce aux « enfants au goût salé », qui étaient considérés comme ensorcelés. La terminologie anglophone « cystic fibrosis of the pancreas » est apparue en 1938, et décrivait la fibrose kystique du pancréas détectée par autopsie chez des nourrissons par le Docteur Andersen. En 1945, le Docteur Farber introduisit le terme « mucoviscidose » reliant la maladie à un mucus anormal. En 1946, Andersen découvrit l'origine génétique de la maladie et son mode de transmission. L'anomalie ionique de la sueur, quant à elle, a été découverte par le Docteur Paul di Sant'Agnesse en 1948 aux États-Unis, à la suite d'une canicule ayant entraîné une vague de déshydratations aiguës et d'états léthargiques chez certains enfants. Le test de la sueur fut adopté 5 ans plus tard comme l'examen diagnostique de référence (5). Le gène CFTR a été cloné en 1989, permettant de mettre en évidence l'altération de la protéine CFTR.

### Épidémiologie et clinique

L'épidémiologie de la mucoviscidose a connu des changements importants au cours des dernières décennies, tant au niveau de l'incidence qui a diminué, que de l'espérance de vie des patients qui s'est considérablement améliorée grâce aux progrès accomplis dans la prise en charge (3).

En 2017, le registre français de la mucoviscidose recensait 7000 patients atteints de mucoviscidose en France, dont 3000 enfants. La maladie concerne actuellement une

naissance sur 4500, soit un nouveau-né atteint tous les 3 jours. Deux millions de Français sont porteurs sains d'une mutation du gène CFTR pouvant entraîner la mucoviscidose, sans le savoir (4).

Cliniquement, la maladie touche de nombreux organes, l'atteinte respiratoire étant la principale cause de morbi-mortalité (6). Il n'existe pas encore de traitement curatif, mais la compréhension de la maladie associée à un diagnostic précoce, et à une meilleure prise en charge en Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) ont permis des progrès importants en termes de traitement et de qualité de vie, menant à une augmentation considérable de l'espérance de vie. Les nouvelles thérapies protéiques visant à corriger la fonction CFTR vont certainement à l'avenir augmenter encore l'espérance de vie des patients. De 7 ans pour les enfants nés en 1965, elle est proche de 50 ans pour ceux qui naissent aujourd'hui. Il y a donc à ce jour plus d'adultes que d'enfants atteints de mucoviscidose en France. Cependant, l'âge médian des patients reste de 22 ans, avec un âge médian de décès à 33,8ans (4).

## 2. Dépistage et diagnostic

### Dépistage néonatal

Depuis 2002, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est systématique sur l'ensemble du territoire français. Il s'effectue à 3 jours de vie en même temps que le test de Guthrie, par prélèvement de sang sur papier buvard. L'algorithme du dépistage associe un dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR), puis une recherche, avec accord parental, des 29 mutations CFTR les plus fréquentes (7). La TIR est une protéine dont l'augmentation révèle une anomalie pancréatique pendant la vie fœtale. Son dosage permet de repérer 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose. Le diagnostic moléculaire est réalisé uniquement en cas d'augmentation de la TIR.

### Diagnostic

Le diagnostic est donc évoqué (Figure 1) :

- Le plus souvent en période néonatale : suite au dépistage systématique, à un bilan anténatal, ou en cas d'antécédents familiaux.
- Parfois devant l'apparition de symptômes évocateurs : iléus, retard d'émission du méconium, ictère persistant. Le diagnostic peut être plus tardif, jusqu'à l'âge adulte, et est alors suspecté devant certains signes : bronchopathie chronique, diarrhée chronique, hypotrophie, atteinte hépatobiliaire, polypose nasale, ... (7).

La confirmation diagnostique est effectuée dans un CRCM, et passe par l'évaluation clinique, la réalisation d'un test de la sueur, et la recherche génétique. Le diagnostic est établi si 2 mutations pathogènes du gène CFTR sont retrouvées ou si le test de la sueur est positif (chlore sudoral  $> 60\text{mmol/L}$ ) (8).

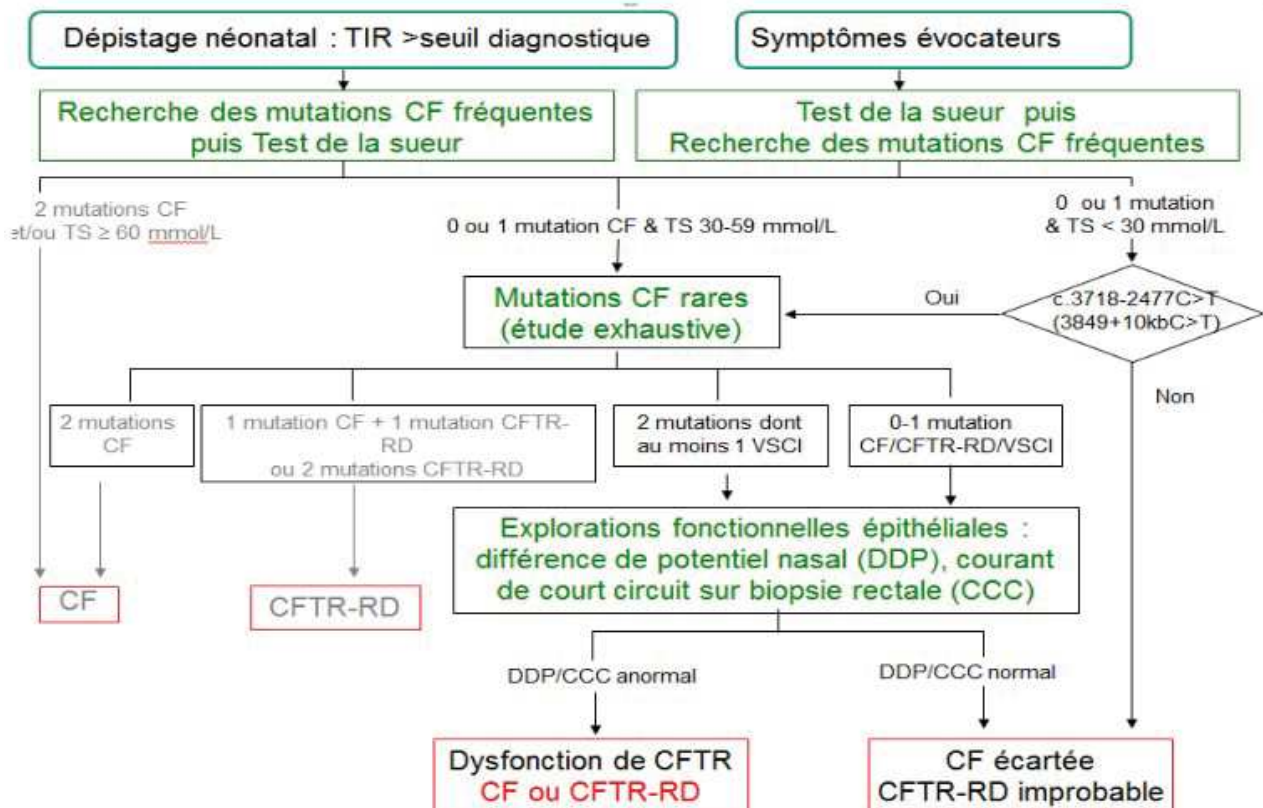


Figure 1 - Arbre décisionnel en vue du diagnostic génétique et biologique (7)

### 3. Clinique

L'anomalie de fonctionnement de la protéine CFTR s'exprime au niveau de différents organes : voies respiratoires, tube digestif, pancréas, foie, glandes sudoripares, tractus génital (9). Il existe une grande diversité d'expressions cliniques entre les patients, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution.

#### L'atteinte respiratoire

Elle conditionne le plus souvent le pronostic vital et sera détaillée plus loin.

### L'atteinte digestive

L'obstruction des canaux pancréatiques aboutit à un déficit sécrétoire pancréatique exocrine responsable d'une malabsorption des graisses et d'une stéatose puis d'une fibrose du parenchyme ; par ailleurs, l'obstruction des ductules et canaux biliaires peut entraîner une stéatose hépatique pouvant évoluer vers la cirrhose biliaire focale.

- En période anténatale et néonatale, on peut observer un iléus méconial ou un ictère cholestatique.
- Les nourrissons peuvent quant à eux présenter :
  - Une insuffisance pancréatique exocrine (95% des nourrissons) : stéatorrhée, retard pondéral puis statural et dénutrition, carence vitaminiques (vitamines liposolubles ADEK) et en oligoéléments
  - Une atteinte hépatobiliaire : stéatose hépatique, cirrhose biliaire focale, lithiases biliaires
  - D'autres atteintes digestives : reflux gastro œsophagien, invagination intestinale aiguë, constipation, prolapsus rectal, fibrose pancréatique...

### Les autres atteintes d'organes :

- ORL : sinusite maxillaire, polypose nasale
- Endocriniennes : intolérance au glucose, diabète insulino-dépendant
- Métaboliques : déshydratation aiguë hyponatrémique lors des fortes chaleurs
- Ostéoarticulaires : ostéopénie, arthropathies
- Génitales : retard pubertaire, stérilité masculine, hypofertilité féminine
- Complications historiques cardiaques



#### 4. Suivi et prise en charge

##### Suivi :

Le suivi régulier est indispensable chez les patients atteints de mucoviscidose. Il permet de prévenir et détecter précocement une aggravation, de surveiller l'efficacité et la tolérance des traitements, et de poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire, reposant sur le suivi au CRCM, et coordonnée avec les professionnels libéraux (médecins et kinésithérapeutes en particulier).

Les visites au CRCM ont lieu au départ mensuellement, puis s'espacent, en conservant un minimum de 4 visites annuelles systématiques pour les formes typiques de l'enfant. Un bilan détaillé annuel est réalisé. Le suivi s'effectue en consultation, ou en hospitalisation de jour. Lors de chaque visite, le médecin assurant le suivi de l'enfant ainsi que le kinésithérapeute et l'infirmière interviennent systématiquement, les autres spécialistes étant sollicités selon les besoins. Le suivi clinique inclut l'évaluation de l'état général, de l'état nutritionnel et de l'état respiratoire (7).

La fonction respiratoire est évaluée au moins annuellement, notamment par la spirométrie avec mesure du VEMS. Le VEMS moyen en France chez les enfants atteints de mucoviscidose, âgés de moins de 18 ans est 92%. S'y associe un suivi infectieux, théoriquement réalisé par examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC) ; 97% des enfants ont au moins un ECBC chaque année (4). A Strasbourg, les prélèvements respiratoires s'effectuent à chaque visite, lors de la séance de kinésithérapie.

Prise en charge :

La prise en charge associe traitements symptomatiques, éducation thérapeutique et accompagnement psychologique. Les traitements symptomatiques sont très contraignants (7) :

- Sur le plan respiratoire : kinésithérapie, traitements inhalés, antibiothérapie, oxygénothérapie, anti-inflammatoires inhalés
- Sur le plan digestif et nutritionnel : extraits pancréatiques, régime alimentaire souvent enrichi, supplémentation en NaCl, vitamines liposolubles, parfois alimentation entérale
- Mais aussi : kinésithérapie à visée musculo-squelettique, traitement des atteintes rhino-sinusiennes, prise en charge de la déminéralisation osseuse, ...

La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en situation d'insuffisance respiratoire grave.

Des thérapies ciblées sur les dysfonctions associées à certaines mutations CFTR, voient le jour depuis quelques années. Il s'agit de modulateurs qui visent la cause de la maladie, et qui ont un effet correcteur, améliorant le transport de la protéine CFTR vers la membrane cellulaire, ou un effet potentiateur, permettant l'ouverture du canal chlore à la membrane cellulaire.

## B. Physiopathologie des anomalies respiratoires

### 1. Anomalies de la protéine CFTR et mucus visqueux

Gène et protéine CFTR :

Le gène CFTR, situé sur le bras long du chromosome 7, code la protéine CFTR, constituée de 1480 acides aminés. Cette protéine fait partie de la superfamille des

transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette), qui regroupe des protéines transmembranaires impliquées dans le transport unilatéral de divers substrats de part et d'autre de la membrane cytoplasmique. Elle est exprimée dans différents tissus, principalement au niveau de la membrane apicale des épithéliums de nombreux organes : poumons (épithélium respiratoire et glandes sous muqueuses), sinus, foie, pancréas, intestin proximal, glandes salivaires, glandes sudoripares, épидидyme et canaux déférents, utérus, canaux hépatiques et vésicule biliaire, thyroïde et tubes collecteurs du rein (6).

La protéine CFTR est un canal anionique, dont la fonction principale est celle d'un canal chlore régulé par l'AMP cyclique, qui transporte donc de façon active le chlore et le bicarbonate (Figure 2). Ainsi l'ATP entraîne l'ouverture du canal permettant la sécrétion active de chlore vers le milieu extérieur associée à un transport passif d'autres ions et d'eau, suivant le gradient osmotique. La protéine joue également un rôle important dans la régulation d'autres canaux ioniques, notamment en inhibant les canaux sodium à proximité, bloquant ainsi l'influx de sodium vers le milieu intracellulaire. (10)

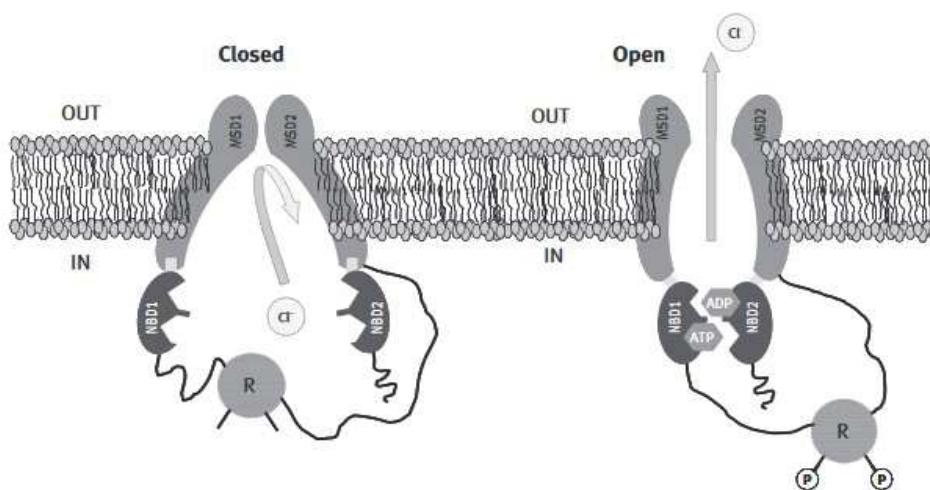


Figure 2 - La protéine CFTR fonctionnelle (10)

Rôle protecteur de l'épithélium respiratoire :

Outre les échanges d'oxygène et de dioxyde de carbone entre le sang et la surface respiratoire, les voies aériennes sont continuellement exposées à des agents infectieux, des toxines et des particules extérieures, et doivent se défendre. L'épithélium respiratoire joue alors un rôle barrière majeur, à la fois mécanique, immunologique et chimique. Les cellules épithéliales (ciliées et sécrétantes) bordant les voies respiratoires sont protégées de l'air inspiré par un liquide de surface, le mucus, composé de différentes protéines. Ce mucus est constitué de 2 couches :

- La couche supérieure à haute viscosité qui piège les micro-organismes et particules inhalés
- La couche inférieure à faible viscosité qui est en contact avec les cils des cellules épithéliales, et qui par leur mouvement, vont faire remonter ces particules inhalées vers le larynx.

Les cils repoussent donc le mucus épais jusqu'au larynx, puis la toux permet son élimination (10,11). Le degré d'hydratation de ce liquide de surface nécessite une régulation fine, assurée à la fois par le transport d'ions et d'eau à travers la surface épithéliale, et par la sécrétion de fluide par les glandes sous muqueuses. Ce sont essentiellement les canaux CFTR et les canaux sodium qui déterminent la composition et la viscosité du mucus, grâce aux gradients osmotiques créés par le transport des ions chlore et sodium au niveau de la membrane apicale.

Anomalies du mucus dans la mucoviscidose :

Différentes hypothèses, probablement complémentaires, entrent en jeu pour expliquer le lien entre mutation CFTR et anomalie du mucus : la mutation de ce canal serait

responsable d'une acidification du milieu, et d'une diminution de l'hydratation du mucus.  
(12).

- Hypothèse de la déshydratation du mucus responsable d'une anomalie du transport muco-ciliaire (13,14) (Figure 3) : la dysfonction du canal CFTR entraîne une baisse de la sécrétion de chlore, atténuant ainsi le gradient osmotique et donc l'afflux d'eau. Ce phénomène serait amplifié par l'augmentation de l'absorption du sodium. Cette déshydratation entraînerait une augmentation de la viscosité du mucus et donc réduirait l'épaisseur de la couche inférieure du mucus nécessaire à sa mobilité. Ainsi, l'efficacité des cils pour éliminer les particules vers le larynx serait diminuée. L'anomalie du transport muco-ciliaire est une anomalie primaire qui ne dépend pas de l'inflammation ou des infections (15). D'autre part, la couche à haute viscosité ainsi rapprochée de la surface cellulaire pourrait favoriser la formation de biofilms constituant des réservoirs pour certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (10,11). Cette hypothèse a mené au développement d'agents osmotiques, en particulier le sérum salé hypertonique pour la prise en charge thérapeutique des patients.

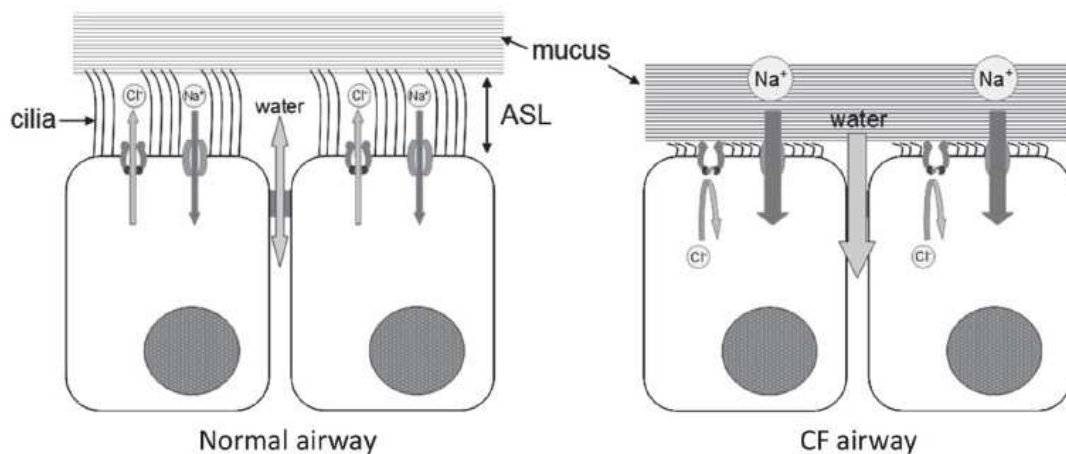


Figure 3 - Hypothèse de la déshydratation du mucus (10)

- Hypothèse de l'acidification du milieu : la protéine CFTR régule également le transport d'autres ions, en particulier le bicarbonate. Elle est donc garante de la régulation du pH du mucus. Or, l'homéostasie du pH serait un élément essentiel à la fonction immune du mucus, à travers la sécrétion d'antimicrobiens et d'antioxydants (11,16). Ainsi, les modèles animaux montrent qu'indépendamment de sa quantité, le mucus acidifié ne peut éradiquer efficacement les bactéries (17), mais aussi qu'en milieu acide, l'AMP cyclique échoue à induire la sécrétion de mucus par les glandes sous muqueuses ; l'acidification des voies respiratoires pourrait donc entraîner une baisse de l'efficacité protectrice du mucus, et une augmentation de sa viscosité. (18)

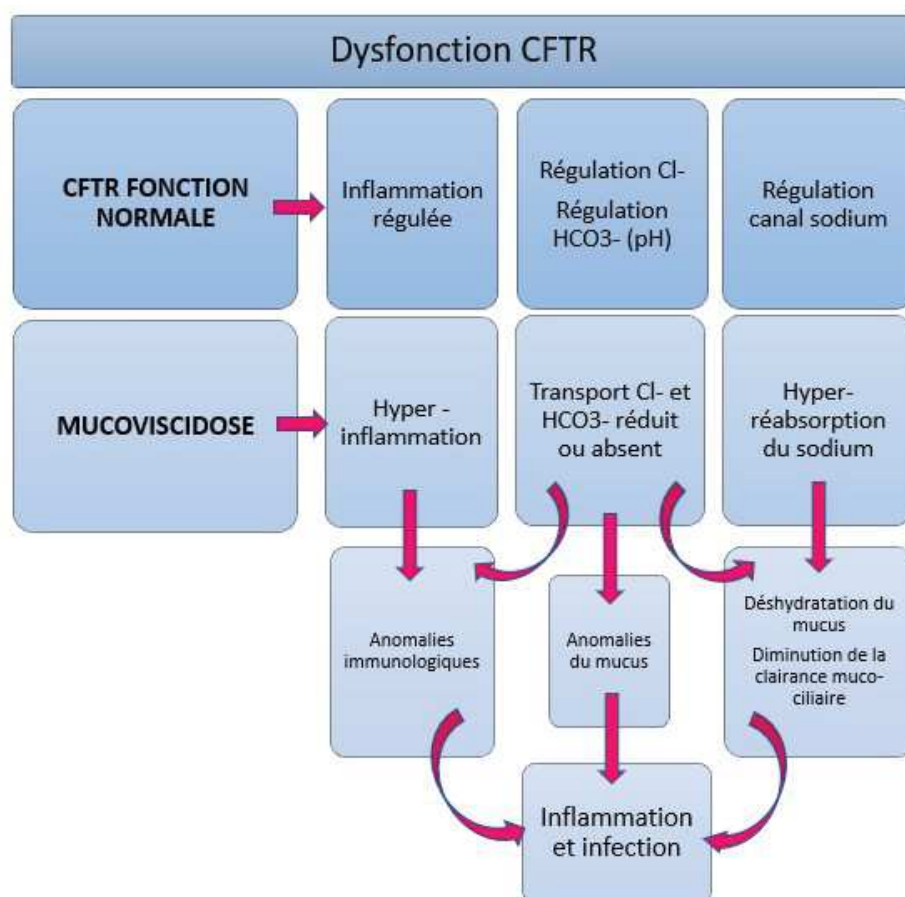


Figure 4 - Conséquences des anomalies de fonction de la protéine CFTR (19)

## 2. Classification des mutations CFTR

### Classification des mutations :

Selon la mutation du gène CFTR, les conséquences peuvent aller de l'absence totale de la protéine CFTR, à l'expression au niveau de la surface cellulaire d'une protéine fonctionnelle mais altérée. Cela a ainsi permis de regrouper les mutations identifiées en 6 classes, selon le mécanisme (20–22).

- Classe I : Absence de production de la protéine CFTR ; la protéine formée est immature, tronquée ou absente, et dégradée dans la cellule.
- Classe II (dont F508del) : Anomalie de maturation de la protéine entraînant sa dégradation prématurée ; la protéine mal repliée ne peut sortir du réticulum endoplasmique où elle est dégradée et n'atteint pas la membrane apicale.
- Classe III : Défaut de régulation du canal chlore ; une protéine CFTR normale atteint la membrane apicale mais le canal ne s'ouvre pas correctement car les sites de liaison de l'ATP ne sont pas fonctionnels. L'activité canal chlore est fortement diminuée.
- Classe IV : Défaut de conductance du canal ; la protéine CFTR atteint la membrane apicale, peut être activée normalement, mais le flux de chlore est diminué.
- Classe V : Défaut de transcription affectant la stabilité de l'ARNm et entraînant une diminution de la quantité de protéine exprimée à la membrane de la cellule ; une protéine CFTR normale et fonctionnelle atteint la membrane, mais en quantité diminuée.
- Classe VI : Défaut de stabilité de la protéine CFTR mature au sein de la membrane ; la longévité de la protéine CFTR instable est diminuée.

Relation génotype-phénotype :

Les mutations de classe I, II et III, lorsqu'elles sont présentes à l'état homozygote chez un patient, sont associées à une forme plus sévère de la maladie, avec une surmortalité. Ces patients présentent le plus souvent une insuffisance pancréatique et une atteinte pulmonaire marquée par une colonisation précoce par *P. aeruginosa* (23).

Les patients présentant au moins une mutation de classe IV, V ou VI présentent quant à eux une forme clinique plus modérée avec généralement une suffisance pancréatique et une atteinte pulmonaire moins sévère, conduisant à une médiane de survie allongée (3).

Cette classification fonctionnelle présente des lacunes, car de nombreuses mutations ne sont à ce jour pas catégorisables (leur effet sur la protéine CFTR n'est pas connu), et certaines appartiennent à plusieurs classes (10).

De plus, malgré le fait que la mucoviscidose soit une maladie monogénique, la relation génotype-phénotype est complexe. Il existe chez les patients présentant le même génotype une grande variabilité interindividuelle, tant au niveau des symptômes que de la mortalité (24). Ainsi, la forme classique de la maladie est représentée par la mutation homozygote F508del (classe II) ou son association avec une mutation sévère ; on retrouve chez ces patients des symptômes communs (atteinte respiratoire obstructive, insuffisance pancréatique exocrine, infertilité masculine, augmentation du chlore dans la sueur). Cependant, des variabilités cliniques sont observées, notamment en ce qui concerne la sévérité de la pathologie pulmonaire et il apparaît clairement que d'autres facteurs influencent la maladie (25) : environnement, gènes modificateurs, classe socio-économique...



### 3. Infection et inflammation respiratoires précoces

Dès les premiers jours de vie, les enfants atteints de mucoviscidose sont susceptibles de présenter une inflammation pulmonaire, une infection des voies respiratoires, et des signes radiologiques d'anomalie structurelle, le plus souvent sans présenter le moindre symptôme clinique (26–28). De nombreuses études cherchent à décrire ces phénomènes infectieux et inflammatoires (29,30).

Les modèles animaux tendent à montrer que la colonisation bactérienne débute dès les premières heures de vie, en lien avec une anomalie de l'immunité locale, avant même l'apparition de tout signe d'inflammation histologique. Les voies respiratoires ne seraient pas en mesure d'éradiquer les premières bactéries rencontrées. Cette anomalie de défense serait à l'origine d'une cascade inflammatoire anormale, entraînant précocement un remaniement des voies aériennes. Les infections respiratoires répétées par des virus et bactéries comme *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) entraîneraient des dommages directs, mais aussi indirects en lien avec une réponse inflammatoire inappropriée des voies aériennes (15).

L'inflammation serait donc secondaire à une incapacité à éliminer les micro-organismes, mais également à un micro-environnement local pro-inflammatoire toxique lié à l'augmentation de certaines molécules, en particulier l'élastase neutrophile, ou d'autres protéases produites également par les polynucléaires neutrophiles, comme la cathepsine S. Il en résulterait des remaniements anatomiques des bronches, avec une apparition précoce de bronchectasies (31–33). À mesure que la maladie progresse, la dilatation des bronches évolue et les voies respiratoires deviennent progressivement un lieu de colonisation d'un nombre restreint de bactéries prédominantes ; les patients deviennent notamment susceptibles aux bactéries Gram négatif (BGN), dont *P. aeruginosa* est le principal agent pathogène (19).

## C. Manifestations respiratoires de la mucoviscidose

### 1. Signes cliniques

L'atteinte respiratoire est donc le résultat de la présence d'un mucus visqueux, d'une inflammation chronique et d'une infection bactérienne chronique. Les signes respiratoires et les infections des voies aériennes dominent le tableau clinique, et sont responsables de 90% de la morbi-mortalité. Ils conditionnent le pronostic vital et la qualité de vie.

Au niveau structurel, l'atteinte respiratoire se traduit par une bronchopathie chronique obstructive, induisant une dilatation des bronches, un emphysème avec destruction du parenchyme, et enfin une insuffisance respiratoire chronique (34). On retrouve ainsi précocement des anomalies sur les scanners thoraciques de certains nourrissons dès l'âge de 3 mois (15), notamment une dilatation des bronches observée chez 8% des enfants de moins d'1 an et un tiers à l'âge de 3 ans (35).

Ainsi, dès la première année de vie, près de 75% des nourrissons sont symptomatiques :

- Toux chronique souvent productive
- Bronchites ou bronchiolites récidivantes
- Encombrement bronchique persistant

L'évolution plus tardive de la maladie est marquée par des signes de bronchopathie chronique avec poussées aiguës (34) :

- Toux chronique avec bronchorrhée permanente
- Exacerbations avec expectorations muco-purulentes
- Colonisations et infections pulmonaires récidivantes à germes spécifiques
- Hippocratisme digital, dystrophie thoracique
- Forme évoluée : pneumothorax, hémoptysie

## 2. Atteinte microbiologique

La mucoviscidose se caractérise par une infection bronchique bactérienne précoce, initialement aiguë avec une possibilité d'éradiquer les bactéries, puis chronique, avec une persistance des bactéries malgré une antibiothérapie adaptée. Certains de ces germes sont spontanément ou secondairement multirésistants aux antibiotiques (7).

On définit trois stades d'infection (4) :

- La primo-infection ou primo-colonisation : première découverte d'une bactérie
- Les infections intermittentes : éradications transitoires, dont la durée est d'au moins 6 mois dans l'année (ou au moins 50% des prélèvements sur un an).
- L'infection ou la colonisation chronique : impossibilité d'éradication de la bactérie. La composition et la densité anormales du mucus envoient des signaux à certaines bactéries, en particulier *P. aeruginosa*, qui favorisent la production de polysaccharides, notamment l'alginate. Les souches bactériennes sont alors dites mucoïdes. Au bout de quelques mois, on assiste à la formation de micro-colonies recouvertes d'un biofilm constitué d'alginate, pouvant atteindre jusqu'à trois fois le poids de la bactérie. Ce phénomène contribue encore à la viscosité des sécrétions bronchiques, favorise l'adhésion bactérienne, et devient un véritable écran à la réponse immunitaire et aux traitements antibiotiques (36). L'infection chronique est définie par la présence du germe pendant au moins 6 mois de l'année (50% des prélèvements sur 12 mois), ou l'analyse de trois prélèvements positifs à au moins 1 mois d'intervalle, et/ou l'augmentation des anticorps spécifiques (dont le dosage n'est actuellement plus recommandé en France).

Ces infections respiratoires jouent un rôle majeur dans la détérioration progressive et irréversible de la fonction respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose, et ce dès les premiers jours de vie. Certaines bactéries en particulier sont reconnues pour leur impact clinique sur l'évolution de la maladie (4,7,37), et nécessitent de ce fait un traitement : *H. influenzae*, *S. aureus* sensible à la méticilline (SAMS), *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Les mycobactéries non tuberculeuses nécessitent un traitement si leur détection s'associe à une infection pulmonaire clinique ou radiologique (Figure 5)

#### *S. aureus* et *H. influenzae*

Les infections à *S. aureus* et *H. influenzae* sont les plus fréquentes. Ces deux bactéries entraînent des dommages directs et indirects sur les voies respiratoires :

- En 2017, 60% des enfants de moins de 4 ans atteints de mucoviscidose étaient déjà infectés par *S. aureus*, qui reste le germe prédominant retrouvé dans les voies respiratoires jusqu'à l'âge de 25 ans environ (4). Sa pathogénicité est prouvée. Son portage dans la population générale (environ 20%), explique l'exposition fréquente et inévitable à ce germe. *S. aureus* est essentiellement sensible à la méticilline (méti-S) et résistant à la pénicilline (péni-R) mais le SARM augmente progressivement avec l'âge (2% avant 10 ans, 7% entre 10 et 20 ans).
- Par fréquence décroissante, les enfants sont ensuite précocement colonisés par *H. influenzae*, autour de l'âge d'1 an, puis sa détection diminue avec l'âge, comme dans la population générale.

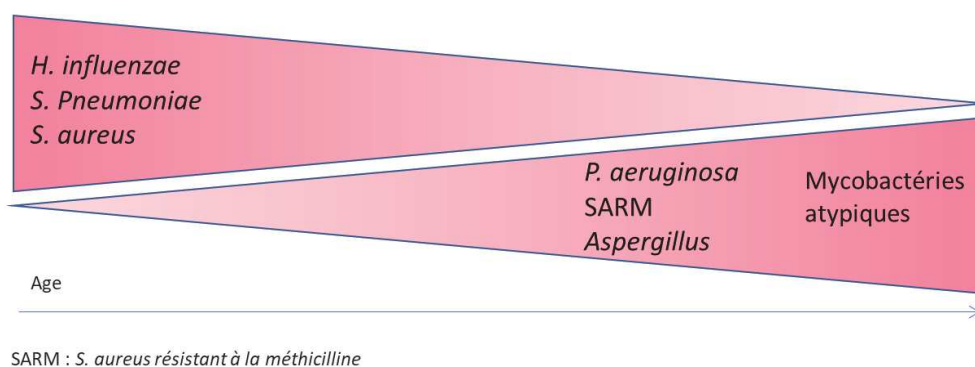
Les bactéries Gram Négatif :

A mesure que la maladie progresse, la bronchectasie évolue et les patients deviennent susceptibles aux BGN, en particulier à *P. aeruginosa*.

- *P. aeruginosa* est un germe tellurique de l'environnement, pathogène prouvé. Sa détection marque un tournant évolutif dans la maladie (38). Si sa prévalence augmente progressivement avec l'âge, jusqu'à devenir le germe prédominant des voies respiratoires, l'infection à *P. aeruginosa* touche déjà 17% des enfants de moins de 4 ans. Sa présence dans les voies respiratoires, est associée à un pronostic assombri. Sa détection précoce au stade de primo-infection est indispensable, car elle permet son éradication et donc une amélioration clinique prouvée. En revanche, l'évolution vers une infection ou une colonisation chronique est difficile à prendre en charge, car elle correspond à l'apparition de souches mucoïdes sécrétrices d'un biofilm. La présence de ce biofilm bactérien entraîne une plus grande résistance aux antibiotiques, ainsi qu'aux mécanismes immunitaires. Le traitement repose alors sur de multiples antibiotiques dans le but de contrôler la charge bactérienne et d'améliorer la fonction respiratoire (39).
- De façon plus occasionnelle chez l'enfant, on retrouve d'autres BGN souvent multirésistants, notamment *Achromobacter xylosoxidans*, probablement pathogène et multirésistante, *Stenotrophomonas maltophilia* de pathogénicité discutée, et *Burkholderia cepacia*. Cette dernière en particulier, est associée à une hausse de la mortalité, et son traitement est difficile. Ces bactéries remplacent ou s'ajoutent progressivement à la colonisation par *S. aureus* et *H. influenzae*.

Autres micro-organismes pathogènes :

- Souvent rencontrée également chez l'enfant atteint de mucoviscidose, comme chez tous les enfants, l'infection par *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) est potentiellement pathogène, et est détectée chez 7% des enfants de moins de 10 ans, puis diminue progressivement.
- Une colonisation bronchique chronique par des champignons est également fréquente, en particulier par *Aspergillus*, présent chez 12% des enfants de moins de 10 ans.
- Enfin, on recherche de façon systématique la présence de mycobactéries atypiques, qui sont présentes chez 2.6% de la population générale, mais qui restent rares chez l'enfant.



**Figure 5 - Colonisation des voies respiratoires en fonction de l'âge**

Le contrôle de certaines de ces infections a permis une diminution de la transmission des bactéries impliquées en diminuant leur circulation ; entre 2007 et 2017, on a ainsi pu observer une baisse de la prévalence de *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, et SARM malgré une hausse du SAMS. *P. aeruginosa* a présenté une hausse de détection en lien avec une surveillance accrue, ayant permis la mise en place de protocoles d'éradication, notamment par aérosols d'antibiotiques. Les autres BGN, mais également les mycobactéries non tuberculeuses sont en hausse, et sont difficiles à traiter du fait de leur résistance constitutive aux antibiotiques (4,19). De nouvelles méthodes de séquençage ont également

permis d'observer la présence de bactéries anaérobies dont la pathogénicité n'est pas prouvée.

L'étude globale du microbiote respiratoire de l'enfant atteint de mucoviscidose est également intéressante. Le microbiote représente l'ensemble des organisme microbiens dans un environnement défini, tel que l'appareil respiratoire. Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, on met en évidence au cours de la croissance une perte de richesse et de diversité des communautés bactériennes composant le microbiote respiratoire par rapport aux enfants non atteints, et ce, parallèlement à l'altération de leur fonction respiratoire. Les patients avec une mutation F508del ont une perte de diversité plus précoce (40,41). Il semble également que le microbiote respiratoire soit au moins en partie issu de la flore pharyngée.

### 3. Intrication avec le pronostic

La fonction respiratoire est altérée dès les premiers mois de vie pour une partie des nourrissons atteints de mucoviscidose, et se détériore progressivement (42,43). Les modifications structurelles et fonctionnelles sont détectables précocement et persistent en grandissant (44). L'atteinte des voies aériennes à l'âge de 4 ans notamment, est fortement prédictive d'anomalies spirométriques à l'âge scolaire (45).

Or, les phénomènes infectieux et inflammatoires grèvent le pronostic : l'inflammation entraîne une altération de la fonction respiratoire, qui est accélérée par les infections bronchiques (46). Il semblerait que l'atteinte de la fonction respiratoire secondaire aux infections par des germes pro inflammatoires (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *Aspergillus species*), en particulier au cours des 2 premières années de vie, persiste chez l'enfant plus grand. Les infections sont donc un déterminant majeur de la détérioration de la fonction respiratoire chez l'enfant en bas âge mais aussi de leur état

général ; les enfants colonisés de façon chronique à *P. aeruginosa* présentent par exemple une moins bonne croissance staturo-pondérale (47,48).

Par ailleurs, la diversité du microbiote respiratoire semble associée à une meilleure fonction respiratoire, contrairement à la présence prédominante d'un seul germe dans les voies aériennes comme *P. aeruginosa*. Le maintien d'une flore polymicrobienne est donc primordial.

Le dépistage de tous ces micro-organismes est donc une nécessité absolue dans la prise en charge du patient, et ce dès le plus jeune âge. L'objectif est la mise en place précoce d'une antibiothérapie, en premier lieu par voie inhalée dans les primo-infections et primo-colonisations, notamment à *P. aeruginosa*, puis par voie systémique si nécessaire, permettant une amélioration clinique importante et une réduction transitoire de la charge bactérienne (7).

#### D. Prélèvements respiratoires chez les enfants atteints de mucoviscidose

Le dépistage des infections respiratoires est réalisé par analyse microbiologique des sécrétions respiratoires. La bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) est l'examen de référence pour étudier les micro-organismes présents au niveau des VAI, mais il s'agit d'une procédure invasive, qui n'est que rarement pratiquée en routine chez l'enfant. On réserve les LBA aux situations le nécessitant, comme une atélectasie ou une dégradation clinique inexplicée. Pour cette raison, chez les grands enfants sécrétants, le recueil est réalisé par expectoration spontanée, permettant la réalisation d'un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC spontané), idéalement après un travail de kinésithérapie. De nombreuses études ont montré une bonne corrélation entre les bactéries isolées par ECBC spontané et les organismes présents effectivement dans les VAI. En particulier chez l'adulte, les ECBC spontanés ont une sensibilité de 91% par rapport aux LBA (7,38,49).



Cependant, la plupart des enfants sont peu encombrés, et ne présentent pas de toux productive. Ils ne sont le plus souvent pas en mesure de produire une expectoration spontanée satisfaisante, parfois même en période d'exacerbation clinique. L'identification des bactéries présentes au niveau des VAI devient alors problématique. Le recueil a lieu systématiquement après une séance de kinésithérapie, et peut faire appel à différentes techniques : frottis pharyngé, aspiration pharyngée (AP), expectoration induite (ECBC induit) (7,38,50,51).

Au CRCM du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Strasbourg, les prélèvements des voies aériennes réalisés chez les enfants non expectorants sont obtenus actuellement par AP, c'est-à-dire par aspiration des crachats lors d'une séance de kinésithérapie respiratoire. Ce mode de recueil pour l'accès au microbiote respiratoire des VAI n'est pas validé. Peu d'études ont étudié la valeur des AP chez l'enfant atteint de mucoviscidose, et leurs résultats sont hétérogènes (50,52).

Néanmoins, il semblerait que le recueil puisse être facilité par la réalisation d'ECBC induits, c'est-à-dire réalisés après inhalation d'un aérosol de sérum salé hypertonique (SSH). Il existe actuellement un intérêt scientifique pour cette méthode, qui pourrait apporter des résultats plus proches de ceux retrouvés par LBA, et de nombreuses études tentent de comparer les expectorations induites avec les méthodes habituelles de prélèvement (7,53,54).

#### E. Usage du sérum salé hypertonique : historique et usage pratique

Le sérum salé hypertonique (SSH) est étudié depuis une vingtaine d'année, en premier lieu pour son usage thérapeutique chez les patients atteints de mucoviscidose. Il a été montré qu'il permettait d'augmenter la capacité d'expectoration des enfants lors des exacerbations, et qu'il pouvait donc être combiné à la kinésithérapie lors de ces épisodes afin d'améliorer leur état respiratoire (55). Les patients bénéficient actuellement de ce

traitement lors des exacerbations en particulier, en consultation mais également à domicile. La tolérance est bonne mais certains effets secondaires non graves sont connus, en particulier le bronchospasme justifiant l'usage d'un broncho-dilatateur avant aérosol chez les patients qui y sont sujets.

#### F. Objectif de notre étude

L'objectif de notre étude était de comparer les données microbiologiques des prélèvements respiratoires obtenus d'une part par AP ou ECBC spontané, d'autre part par ECBC induit par SSH chez des enfants âgés de 8 à 15 ans, atteints de mucoviscidose, et suivis au CRCM pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Strasbourg.

Nous avons pu réaliser cette étude car le SSH est utilisé régulièrement à but thérapeutique chez les patients le nécessitant, qui sont habituellement initiés à cette technique en consultation par le kinésithérapeute du CRCM.

Nous souhaitons :

- 1- Vérifier la faisabilité et la tolérance de cette méthode par nos patients
- 2- Analyser le nombre d'enfants capables d'expectorer avant et après SSH
- 3- Comparer les résultats microbiologiques entre nos méthodes actuelles de prélèvement et la méthode d'induction de l'expectoration qui se développe actuellement

## II. Matériel et méthodes

### A. Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude interventionnelle diagnostique prospective, monocentrique, au CHU de Strasbourg (France) entre mai et juillet 2019. Cette étude incluait un échantillon d'enfants atteints de mucoviscidose, suivis au CRCM pédiatrique du CHU de Strasbourg. Nous avons comparé chez ces enfants la réalisation d'expectorations induites comme test de détection des pathogènes respiratoires, à la réalisation, selon notre protocole habituel, d'expectorations spontanées ou d'aspirations pharyngées réalisées avec l'aide du kinésithérapeute, selon les capacités de l'enfant.

Nous avons recruté de façon prospective les enfants atteints de mucoviscidose âgés de 8 à 15 ans, qui se présentaient en consultation externe dans le cadre de leur suivi programmé au CRCM. Les enfants de moins de 8 ans étaient exclus pour éviter de dégrader leur collaboration et leur relation avec l'équipe soignante, par l'ajout d'un examen contraignant lors de la consultation. Les enfants en cours de traitement par antibiotiques à visée curative au moment de la consultation étaient également exclus pour ne pas fausser les résultats microbiologiques. Nous avons inclus les enfants qui bénéficiaient d'une antibiothérapie préventive ou curative arrêtée avant le prélèvement. Les enfants qui présentaient une exacerbation étaient inclus.

Nous avons au préalable informé les patients et leurs parents par une explication orale et écrite adaptée à l'âge des participants, et obtenu leur consentement éclairé. Les données ont été anonymisées.

## B. Protocole de l'étude

Les différents prélèvements respiratoires étaient obtenus au cours d'une seule et même consultation programmée pour le suivi, et réalisés par le kinésithérapeute spécialisé du CRCM pédiatrique.

La séance débutait par de la kinésithérapie respiratoire incluant une évaluation de l'état clinique et de l'encombrement bronchique, une évaluation de la mobilité de la pompe respiratoire, des distensions ou déformations thoraciques, de l'enraidissement, et un lavage de nez selon les conditions habituelles et l'état respiratoire de chaque enfant. Cette évaluation était suivie d'un drainage bronchique par drainage autogène.

Lors de la consultation, deux prélèvements successifs étaient réalisés :

- Pour le premier prélèvement, l'enfant était invité à produire, s'il le pouvait, un ECBC spontané suite à une toux dirigée. Les enfants peu productifs ou ne souhaitant pas expectorer bénéficiaient d'une AP. Celle-ci était réalisée par le kinésithérapeute au décours d'une toux dirigée, par une aspiration douce au moment opportun (lorsqu'une toux sèche était la plus forte ou lorsqu'une toux grasse était la plus productive), à l'aide d'une aspiration stérile protégée.
- Immédiatement au décours de ce premier prélèvement, un aérosol de 5mL de SSH « Salitol » à 7% était administré à l'aide d'un nébuliseur pneumatique « Aerogen » pendant 10 minutes maximum. Après interrogatoire et selon leur habitude à utiliser du SSH en traitement à domicile, un broncho-dilatateur pouvait être réalisé avant l'aérosol.
- Puis le deuxième prélèvement était réalisé, soit par expectoration si l'enfant le pouvait, soit par AP selon la technique précédemment décrite. Le kinésithérapeute notait la tolérance clinique de l'enfant (apparition de sibilants en particulier) ainsi que la qualité visuelle du prélèvement.

Les prélèvements ainsi obtenus étaient rapidement envoyés au laboratoire de microbiologie.

### C. Analyse microbiologique

Les échantillons obtenus étaient analysés au laboratoire de microbiologie par une équipe formée et habituée à la prise en charge de ces prélèvements. Dans un premier temps, les échantillons respiratoires étaient observés à faible grossissement (x10) après coloration de May-Grünwald-Giemsa pour l'analyse cytologique. Après coloration de Gram, une observation au grossissement x100 était réalisée. Selon les recommandations (56), les échantillons obtenus par AP et par expectorations étaient mis en culture sur les milieux suivants : gélose *Columbia* avec sang de mouton (Bio-Rad), gélose *CNA* (Bio-Rad), gélose *Drigalski* (Biomérieux), gélose sélective *HAEM* pour *Haemophilus* (Biomérieux), gélose *Pseudosel* pour *Pseudomonas aeruginosa* (BD), et gélose *BCSA* pour *Burkholderia cepacia* (Biomérieux). Le dénombrement bactérien était réalisé après 3 dilutions en cascade à  $10^{-2}$ ,  $10^{-4}$  et  $10^{-6}$  sur des géloses chocolat *PVX* (Biomérieux) et géloses *Columbia* (Bio-Rad). Le résultat comprenait l'identification des bactéries, associée à un comptage semi-quantitatif (rares, quelques, nombreux) ou quantitatif lorsque le volume de l'échantillon était suffisant. Lorsqu'un champignon était détecté, le prélèvement était adressé en mycologie pour analyse complémentaire.

### D. Analyse statistique

Nous avons utilisé les logiciels Excel et Shiny Stats pour l'analyse statistique de nos données. La comparaison des données appariées a fait appel au test de Mac Nemar. Le risque alpha était fixé à 0,05.

### III. Résultats

#### A. Population

Dix-huit enfants ont participé à cette étude, dont 9 filles et 9 garçons (50%). (Tableau 1) Ils étaient âgés en moyenne de 11 ans. Au moment du diagnostic de leur maladie par dépistage néonatal, 16 d'entre eux avaient eu un dosage de la TIR positif, et 17 avaient eu un test de la sueur positif (1 donnée non connue). Tous présentaient des mutations du gène CFTR identifiées, et 16 avaient au moins une mutation F508del. Leur dernière spirométrie révélait un VEMS moyen de 93.6%.

<i>Caractéristiques cliniques</i>	<i>Nombre (%) ou Moyenne <math>\pm</math> DS (étendue)</i>
<i>Sexe (F)</i>	9/18 (50%)
<i>Âge (années)</i>	11 $\pm$ 2.6 DS (8 – 15)
<i>Taille (cm)</i>	143 $\pm$ 15 DS (121 – 169.2)
<i>Poids (kg)</i>	36.3 $\pm$ 10.2 DS (21.4 – 51.9)
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	17.3 $\pm$ 2.1 DS (14.0 – 21.7)
<i>VEMS (%)</i>	93.6 $\pm$ 18.7 DS (53 – 129)
<b><i>Mutations CFTR</i></b>	<b><i>Nombre (%)</i></b>
<i><math>\Delta</math>F508 homozygote</i>	7/18 (38.9%)
<i><math>\Delta</math>F508 hétérozygote</i>	9/18 (50%)
<i>Aucune mutation <math>\Delta</math>F508</i>	2/18 (11.1%)
<b><i>Statut pour P. aeruginosa</i></b>	<b><i>Nombre</i></b>
<i>Colonisation chronique</i>	2/18
<i>Portage intermittent</i>	6/18
<i>Primo colonisation éradiquée</i>	3/18

DS : déviation standard

**Tableau 1 - Caractéristiques de la population**

Cinq enfants avaient reçu de l'azithromycine dans le mois précédent les prélèvements : quatre à visée anti-inflammatoire à raison de trois prises par semaine, et un pour une infection gastro-intestinale. Lors de la consultation et de la réalisation des prélèvements, sept enfants présentaient une exacerbation respiratoire. La saturation moyenne en oxygène était de 95.5% (3 données manquantes).

Nous avons recueilli 2 prélèvements respiratoires pour chacun des 18 enfants inclus, soit 36 échantillons, collectés avant puis après inhalation de SSH.

### B. Tolérance de la procédure

La tolérance de l'aérosol de SSH, évaluée de façon subjective par l'enfant et par le kinésithérapeute, était bonne pour 17 d'entre eux, un seul ayant présenté une toux importante au décours de l'aérosol.

### C. Mode de prélèvement avant et après aérosol

Avant aérosol, 12 enfants (66%) ont été prélevés par AP, soit parce qu'ils n'étaient pas en mesure d'expectorer, soit parce qu'ils s'y refusaient. Après aérosol, seuls 5 d'entre eux (28%) restaient incapables de fournir un ECBC. Ainsi le nombre d'ECBC passait de 6 à 13 après l'aérosol de SSH ( $p=0.023$ ). (Tableaux 2)

<i>Types de Prélèvement</i>		<i>Après aérosol de SSH</i>			
		<i>AP</i>	<i>ECBC</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
<i>Avant aérosol de SSH</i>	<i>AP</i>	5	7	12	0,023
	<i>ECBC</i>	0	6	6	
	<i>Total</i>	5	13	18	

<i>Types de Prélèvement</i>	<i>Avant aérosol</i>	<i>Après aérosol</i>
<i>AP</i>	12	5
<i>ECBC</i>	6	13

Tableaux 2 - Types de prélèvement avant et après aérosol de sérum salé hypertonique

## D. Comparaison des résultats microbiologiques

Onze bactéries ont été détectées dans les voies respiratoires de nos patients (Tableau 3). La plus fréquente était *S. aureus* (94,4%), puis *H. influenzae* (38,9%). Le détail est décrit Tableau 3. *Aspergillus* était quant à lui détecté chez 22,2% des enfants inclus.

<i>Micro-organisme</i>	<i>Nombre de patients infectés</i>	<i>%</i>
<i>S. aureus</i>	17	94,4%
<i>H. influenzae</i>	7	38,9%
<i>Aspergillus</i>	4	22,2%
<i>S. pyogenes</i>	3	16,7%
<i>P. aeruginosa</i>	2	11,1%
<i>Achromobacter insolitus</i>	1	5,6%
<i>Achromobacter Xylosidans</i>	1	5,6%
<i>Branhamella Catarrhalis</i>	1	5,6%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	5,6%
<i>S. dysgalactiae</i>	1	5,6%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	5,6%
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	1	5,6%

**Tableau 3 - Micro-organismes détectés dans les voies respiratoires de nos patients**



Sur le plan bactériologique, parmi les 18 prélèvements appariés réalisés, 10 étaient identiques avant et après aérosol de SSH. Dans 5 cas, le prélèvement était plus exhaustif avant aérosol et dans 3 cas après aérosol ( $p=0.724$ ) (Tableau 4).

<i>Détection de tous les micro-organismes</i>		<i>Après aérosol de SSH</i>		
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>	<i>p</i>
<i>Avant aérosol de SSH</i>	<i>Oui</i>	10	5	0.724
	<i>Non</i>	3	0	

Tableau 4 - Comparaison de la détection globale des micro-organismes avant et après aérosol

Si l'on s'intéressait aux 7 enfants qui avaient pu produire une expectoration après aérosol et pas avant, aucune différence statistique ne pouvait être mise en évidence, et la tendance était la même que dans l'ensemble de notre population : les bactéries d'intérêt étaient plus volontiers détectées avant aérosol :

- Pour 3 enfants, les prélèvements étaient identiques avant et après aérosol
- Pour 3 enfants, les prélèvements réalisés avant aérosol permettaient la détection de bactéries d'intérêt non retrouvées après : *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*
- Pour 1 enfant, le prélèvement après aérosol permettait la détection de *H. influenzae*

Parmi les germes détectés, les bactéries *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, ainsi qu'Aspergillus étaient identifiés à 2 reprises avant aérosol, et pas après, sans que ce résultat soit significatif. Si l'on compare les données avant et après aérosol de SSH pour chacun des germes détectés (Tableau 5) :

- Les bactéries *P. aeruginosa* et *S. pyogenes*, ainsi qu'Aspergillus, étaient identifiés chacun à 2 reprises avant aérosol et pas après ( $p=0.479$ )

- Pour l'ensemble des micro-organismes détectés : dans 12 cas, les bactéries et champignons n'étaient détectés qu'avant aérosol, et dans 3 cas, seulement après aérosol ( $p=0.039$ ).
- Si on ne s'intéresse qu'à la détection des bactéries, aucune différence ne peut être mise en évidence, mais la tendance est en faveur du prélèvement avant aérosol ( $p=0.096$ ).

<i>Pathogènes</i>	<i>Avant aérosol</i>	<i>Après aérosol</i>		<i>Total</i>	<i>p</i>
		<i>Présence</i>	<i>Absence</i>		
<i>Achromobacter Insolitus</i>	<i>Présence</i>	1	0	1	-
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>Achromobacter Xylosidans</i>	<i>Présence</i>	1	0	1	-
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>Branhamella Catarrhalis</i>	<i>Présence</i>	1	0	1	-
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Présence</i>	0	1	1	1
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>H. influenzae</i>	<i>Présence</i>	4	2	6	1
	<i>Absence</i>	1	11	12	
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Présence</i>	0	2	2	0,479
	<i>Absence</i>	0	16	16	
<i>S. aureus</i>	<i>Présence</i>	15	1	16	1
	<i>Absence</i>	1	1	2	
<i>S. dysgalactiae</i>	<i>Présence</i>	0	1	1	1
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>S. pyogenes</i>	<i>Présence</i>	1	2	3	0,479
	<i>Absence</i>	0	15	15	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Présence</i>	0	1	1	1
	<i>Absence</i>	0	17	17	
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	<i>Présence</i>	0	0	0	1
	<i>Absence</i>	1	17	18	
<i>Aspergillus</i>	<i>Présence</i>	3	2	5	0,479
	<i>Absence</i>	0	13	13	
<i>Total des germes détectés</i>	<i>Présence</i>	26	12	38	<b>0,039</b>
	<i>Absence</i>	3	175	178	
<i>Total des bactéries détectées</i>	<i>Présence</i>	23	10	33	0.096
	<i>Absence</i>	3	162	165	

**Tableau 5 - Comparaison de la détection de chaque micro-organisme avant et après aérosol**

## IV. Discussion

### A. Intérêt actuel pour l'expectoration induite et recommandations

Il existe actuellement une hausse de l'intérêt scientifique pour les prélèvements respiratoires par ECBC induit chez les enfants atteints de mucoviscidose. Cela s'explique car la détection régulière des pathogènes respiratoires peut impacter favorablement le pronostic fonctionnel et vital des patients, mais que les méthodes de prélèvements actuelles sont soit trop invasives (LBA), soit irréalisables chez certains enfants (expectoration spontanée), ou encore de valeur incertaine (frottis pharyngé, AP).

Les recommandations actuelles, notamment françaises mais également européennes, préconisent donc les prélèvements par expectoration spontanée, ou bien le cas échéant, après administration de SSH (7). Ces recommandations nationales pédiatriques ont été revues à l'occasion de la mise en place du traitement Orkambi (thérapie protéique) chez les patients homozygote F508del à partir de l'âge de 2 ans. Un nouveau protocole national a donc été proposé en 2019 par le centre de référence pédiatrique pour la mucoviscidose de l'Hôpital Necker, incluant l'utilisation des expectorations induites. (Annexe 2 : Protocole 1)

### B. Résultats de notre étude

#### 1. Tolérance

Notre étude a montré une bonne tolérance du protocole de prélèvement. Aucun effet secondaire grave au décours de l'aérosol de SSH n'a été noté. Tous les enfants inclus ont participé à l'intégralité de la procédure, aucun n'ayant souhaité arrêter en cours de protocole. Il existe des effets secondaires potentiels non graves mais prévisibles lors l'usage de SSH (57) : la toux, le bronchospasme répondant aux broncho-dilatateurs inhalés, les vomissements ou l'épistaxis de faible intensité. Hormis la toux (1 cas), aucun

de ces effets n'a été retrouvé lors de notre étude. Cela est en accord avec toutes les études déjà réalisées, notamment l'étude pilote de 2014 menée par Blau et al. (58), qui attestent de l'absence de danger de cette méthode de prélèvement. La revue de littérature réalisée en 2015 par Forton (59) confirme cela, en rapportant l'absence d'effet indésirable parmi plus de 1800 enfants atteints de différentes pathologies respiratoires, dont plus de 200 atteints de mucoviscidose ; 7% des enfants avaient interrompu leur participation aux différents protocoles. Dans notre étude, le prélèvement respiratoire après aérosol de l'enfant ayant présenté une forte toux a pu être réalisé. Il s'agissait d'un enfant initialement non expectorant. Il semblerait effectivement que pour les enfants non expectorants, la procédure d'expectoration induite soit considérée comme plus désagréable que le frottis pharyngé ou nasal, comme l'ont évoqué Eyns et al. en 2018 (60), sur un faible échantillon et sans que leur résultat soit significatif.

## 2. Mode de prélèvement

Parmi nos 18 enfants, un tiers seulement était en mesure d'expectorer spontanément avant l'aérosol. Ce résultat est cohérent avec la population des enfants atteints de mucoviscidose. Il semblerait en effet que plus de la moitié des enfants âgés de 6 ans ne soient pas en mesure de produire une expectoration, et l'étude de Ronchetti menée en 2018 ne retrouvait que 11% d'enfants expectorants parmi 200 enfants âgés de 5 à 13 ans. (53,61).

L'aérosol de SSH permettait de doubler le nombre d'enfants expectorants, et cette augmentation était significative malgré notre faible effectif. C'est une donnée retrouvée dans la majorité des études sur les expectorations induites, comme celle menée par Ferreira et al. en 2017, qui met en évidence une augmentation de 17% des enfants capables d'expectorer après aérosol, en particulier parmi les enfants de moins de 11 ans qui sont les plus en difficulté pour expectorer spontanément (62). L'intérêt semble donc

majeur, car l'usage du SSH permettrait d'obtenir une expectoration pour la majorité des enfants, ce qui correspond à l'examen non invasif recommandé en première intention pour l'analyse microbiologique des VAI des enfants atteints de mucoviscidose (38).

### 3. Analyse microbiologique

Concernant l'analyse microbiologique, tout mode de prélèvement confondu, nos patients étaient infectés ou colonisés par 11 bactéries différentes. Comme dans la littérature et le recensement français de 2017 (4), les bactéries prédominantes étaient le SAMS (95% des enfants colonisés), puis *H. influenzae* (39%). Seuls 2 enfants âgés de 8 et 11 ans étaient porteurs de *P. aeruginosa* soit 11%, contre 20 à 30% des enfants français de la même tranche d'âge. Les autres bactéries potentiellement pathogènes n'étaient détectées chacune que chez 1 enfant de notre échantillon, ce qui est le résultat attendu dans cette tranche d'âge. *Aspergillus*, quant à lui, était détecté chez 4 enfants soit 22% de notre échantillon, chiffre corrélé aux données nationales.

Concernant la comparaison des modes de prélèvement entre l'AP ou l'ECBC spontané d'une part et l'ECBC induit ou à défaut AP post SSH d'autre part, 10 prélèvements sur les 18 réalisés étaient identiques avant et après aérosol. Lorsque des différences existaient, elles n'étaient pas statistiquement significatives. Cependant, notre étude retrouvait une tendance à détecter plus de micro-organismes avant aérosol, et moins après ; c'était en particulier le cas pour *P. aeruginosa*, dont nous avons expliqué l'importance pour le pronostic respiratoire et à long terme, qui était identifié chez 2 de nos patients mais uniquement avant l'aérosol.

C. Comment expliquer l'absence de supériorité de l'expectoration induite dans notre étude ?

Le faible effectif de notre échantillon est probablement en grande partie en cause, et ce d'autant plus si on s'intéresse spécifiquement aux enfants non expectorants qui étaient au nombre de 7. Les différences observées doivent être attribuées au hasard plus qu'à un véritable effet du type de prélèvement. La plupart de nos résultats concernant la détection des germes pathogènes ne sont pas significatifs sur le plan statistique.

Par ailleurs, on pourrait supposer que le fait de réaliser l'expectoration induite immédiatement au décours d'un autre prélèvement pourrait entraîner une « perte » de certains germes, et le sérum salé pourrait entraîner une dilution du prélèvement ; la quantité de micro-organismes prélevée après l'aérosol serait donc trop faible pour être mise en évidence. Cependant, notre protocole était similaire à ceux réalisés dans d'autres études comme celles citées précédemment, ce qui ne les a pas empêchés de mettre en évidence l'intérêt de l'induction par aérosol.

Il est également possible que le travail préparatoire au prélèvement, réalisé par le kinésithérapeute spécialisé du CRCM, soit particulièrement efficace. Ce travail passe notamment par une toux dirigée chez les enfants incapables d'expectorer. Cela entraîne mécaniquement une induction de l'expectoration ; ainsi, les prélèvements par AP pourraient mimer une expectoration, et ce, avant même l'induction de la toux par le SSH. Cela expliquerait l'absence de différence, à Strasbourg, entre les prélèvements réalisés avant et après aérosol. Cette hypothèse est envisageable car chaque centre réalise un travail de kinésithérapie et une technique de prélèvement (hors expectoration) qui lui sont propres, et qui dépendent principalement du kinésithérapeute. Notre fort taux de germes détectés dès le premier prélèvement, concordant avec les données nationales, va dans ce sens. Ainsi, dans les différentes études montrant l'intérêt du SSH, la comparaison se fait

avec une technique de prélèvement avant aérosol qui n'est généralement pas identique à celle pratiquée dans notre centre, en particulier la technique des frottis pharyngés. Il semblerait donc que l'AP, réalisée par un kinésithérapeute expérimenté et dans de bonnes conditions, puisse permettre d'accéder à des résultats microbiologiques pertinents, sans passer par une induction par SSH.

Il se peut également que les prélèvements réalisés avant aérosol chez les enfants non expectorants soient superficiels et donc en partie contaminés par la flore bucco-pharyngée. Les germes pathogènes détectés avant aérosol appartiendraient alors en partie à la flore ORL, alors que l'expectoration induite ou spontanée serait plus représentative de la colonisation pulmonaire. Si nous nous intéressons plus en détail aux enfants dont les prélèvements étaient différents avant et après aérosol, en particulier concernant *P. aeruginosa*, les 2 prélèvements positifs étaient des aspirations pharyngées avant aérosol. Aucun des enfants expectorant spontanément n'était colonisé à ce germe. On sait que la colonisation ORL précède le plus souvent la colonisation bronchique, ce qui expliquerait le prélèvement négatif par expectoration induite au décours. Cela serait conforme avec la notion de réservoir ORL, avec passage de micro-organismes des voies aériennes supérieures (VAS) vers les VAI. Une étude menée en 2010 (63) mettait d'ailleurs en évidence qu'une partie des patients qui étaient colonisés par *P. aeruginosa* au niveau des VAS uniquement, devenaient, dans les 3 mois qui suivaient, colonisés par la bactérie au niveau des VAI. L'intérêt de dépister au plus tôt la présence de *P. aeruginosa*, quelle que soit la zone de colonisation, est donc primordiale. Néanmoins, il est à noter la présence dans notre étude d'une flore commensale bucco-pharyngée dans la plupart des expectorations induites, ce qui montre qu'une contamination est présente également dans ce type de prélèvement, sans qu'une quantification puisse être réalisée.



Enfin, une étude a décrit en 2014 l'effet bactéricide anti – pseudomonas du sérum salé à 6%, ce qui pourrait aussi expliquer la moindre détection de cette bactérie après aérosol de SSH (64) dans notre étude.

#### D. Études en faveur de l'utilisation du SSH

Cependant, de nombreuses études, y compris les plus récentes et sur de plus gros effectifs, tendent à montrer l'intérêt de cette pratique.

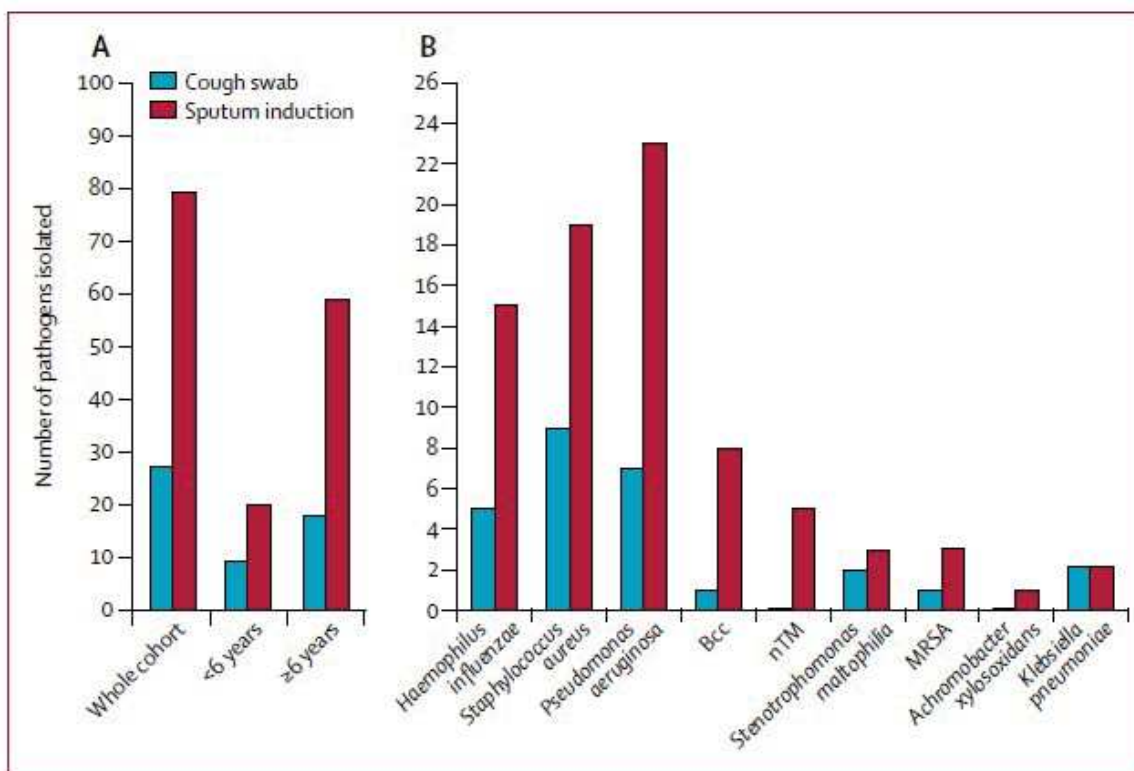
Des études de faible effectif en 2015 avaient déjà suggéré la supériorité des expectorations induites, considérées comme une analyse des VAI, en comparaison des prélèvements pharyngés considérés comme des prélèvements des VAS. Les expectorations induites permettaient de détecter plus volontiers certaines bactéries en particulier *P. aeruginosa* (65,66).

Ferreira et al. (62) ont réalisé en 2017 une étude similaire à la nôtre sur un effectif de 64 patients, en comparant les prélèvements microbiologiques par expectoration ou frottis pharyngé avant et après aérosol de SSH. Ils concluaient à une meilleure détection de l'ensemble des bactéries après aérosol, et en particulier de *P. aeruginosa*, et ce, de manière significative. Cependant, le frottis pharyngé entraîne une plus grande contamination que l'aspiration pharyngée que nous réalisons.

C'est également cette technique du frottis pharyngé, qui a été comparée à l'expectoration induite dans l'étude de Zampoli et al en 2016 (67) et qui conclue à la supériorité des expectorations induites avec une détection, tous germes confondus, de 46%, contre 28% par les frottis pharyngés ( $p=0.01$ ).

Une étude de plus grande ampleur de l'équipe de Ronchetti (53) menée en 2018, démontre également la supériorité des expectorations induites par rapport aux prélèvements pharyngés. Ils ont réalisé 167 prélèvements appariés, chez 124 enfants âgés de 6 mois à 18 ans : prélèvement pharyngé suivi d'une expectoration induite (Figure 6).

Sur un total de 86 pathogènes identifiés, 92% étaient mis en évidence grâce aux expectorations induites, et 31% grâce aux aspirations pharyngées ( $p < 0.0001$ ). 38% des expectorations induites permettaient de détecter un germe pathogène contre 14% des aspirations pharyngées ( $p < 0.0001$ ). On peut noter que le pourcentage de détections de germes pathogènes est éloigné du nôtre, pourtant corrélé aux statistiques françaises. Cette faible détection des germes pathogènes dans leur étude n'est pas abordée dans leur discussion. Par ailleurs, la procédure d'aspiration pharyngée n'est pas décrite précisément, et on ne peut donc pas la comparer à notre propre protocole. Dans cette même étude une comparaison était réalisée entre expectoration induite et lavage bronchoalvéolaire. Sur 41 prélèvements appariés, les expectorations induites semblaient au moins aussi performantes que les prélèvements d'un ou deux lobes par LBA comme actuellement préconisés, et seul le prélèvement de 6 lobes apportait une meilleure information. Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs. L'étude en sous-groupes retrouvait une meilleure détection après SSH chez les enfants âgés de plus de 6 ans, et ce indépendamment de leur capacité à expectorer spontanément.



**Figure 6 - Micro-organismes détectés par aspiration pharyngée ou expectoration induite dans l'étude de Ronchetti et al (53)**

**A- Total des pathogènes détectés parmi les 167 patients inclus et dans les sous-groupes < 6ans et > 6ans**

**B- Pathogènes spécifiques détectés parmi les 167 patients**

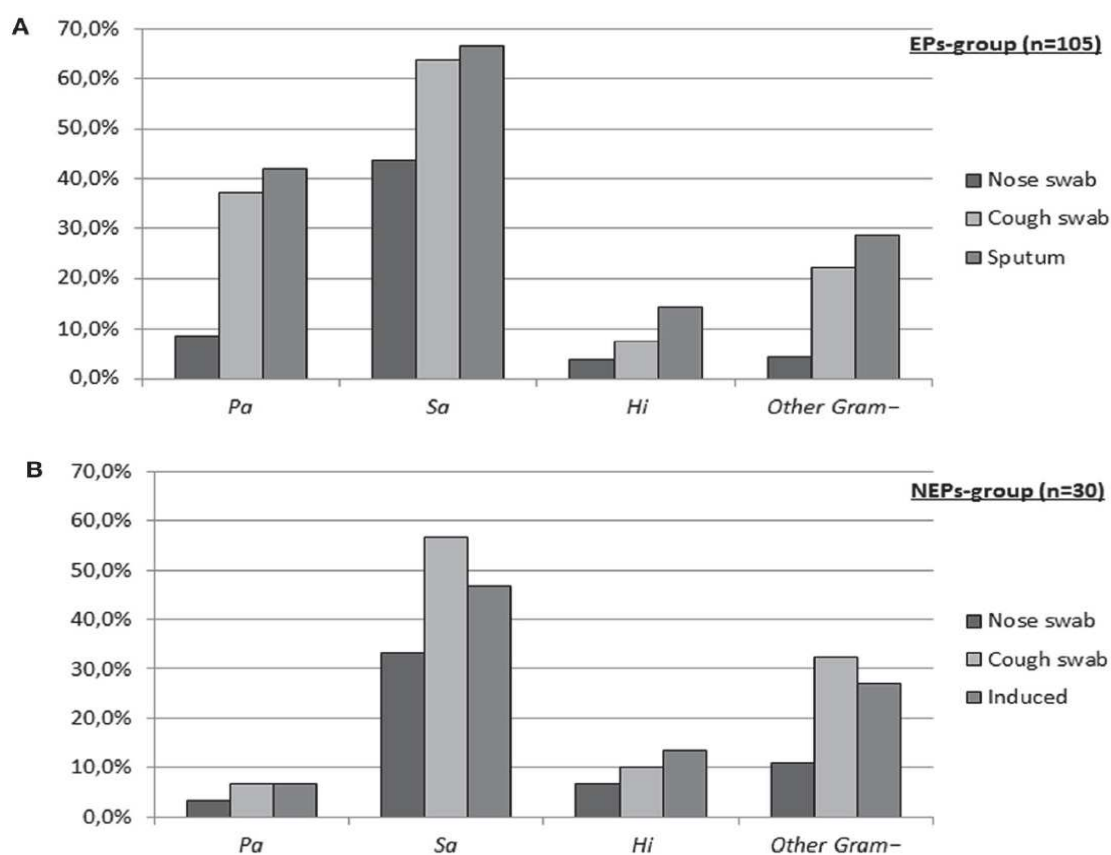
#### E. Études remettant en question l'intérêt du SSH

Il faut néanmoins noter que certaines études récentes et de grande ampleur également, n'ont quant à elles pas démontré la valeur des expectorations induites.

C'est le cas notamment de l'étude de D'Sylva et al. (68), en 2017, qui comparait les expectorations induites (ou à défaut l'aspiration pharyngée post induction) aux LBA dans les 7 jours qui suivaient. La sensibilité et la spécificité de l'expectoration induite étaient insuffisantes (respectivement 36% et 70%). La sensibilité augmentait en cas de procédure réalisée après une séance de kinésithérapie avec techniques de clairance pulmonaire, mais la spécificité diminuait.

De la même manière, l'étude de Eyns en 2018 (69), comparait différentes méthodes de prélèvement chez 105 enfants expectorants et 30 non expectorants : le frottis nasal,

l'expectoration induite et spontanée, le prélèvement pharyngé, et si possible le LBA. Les sensibilités, spécificités, et valeurs prédictives positives et négatives des prélèvements pharyngés, et des expectorations induites étaient globalement similaires pour les différentes bactéries étudiées, y compris *P. aeruginosa* en ce qui concernait les expectorations spontanées. Ils concluaient donc à l'intérêt des prélèvements pharyngés dans la détection des principaux pathogènes présents dans les VAI des enfants stables atteints de mucoviscidose (Figure 7).



**Figure 7 - Détection des micro-organismes par différents types de prélèvements - Eyns et al (69)**  
**A- Parmi les patients expectorants      B- Parmi les patients non expectorants**

## F. Conséquences pratiques au CRCM de Strasbourg

Par notre étude, nous avons pu confirmer la faisabilité et la bonne tolérance du protocole d'induction de l'expectoration par SSH.

A la suite de nos résultats, ce protocole a dans un premier temps été maintenu chez les enfants non expectorants. L'accès au sérum salé hypertonique a été permis pendant cette période grâce aux ampoules utilisées dans le service de dialyse et donc directement disponibles dans les hôpitaux. En effet, la commercialisation en France du « Salitol » à 7% a été arrêtée, et le « Mucoclear » n'est pas disponible en officine et est non remboursé. En revanche, le temps de prise en charge par le kinésithérapeute est augmenté, et certains enfants ne souhaitent pas y prendre part.

Par ailleurs, depuis le début de la pandémie de COVID 19 liée au coronavirus SARS-coV-2, les mesures sanitaires ont imposé l'arrêt des aérosols de SSH en raison des risques de diffusion virale. L'organisation locale et nos locaux ne permettaient pas la mise en place de certaines mesures requises pour la reprise des aérosols, notamment concernant l'aération des salles entre les patients.

## V. Conclusion

Les enfants atteints de mucoviscidose sont sujets aux colonisations et aux infections respiratoires dès leurs premières semaines de vie. Ces infections impactent leur pronostic respiratoire et vital, en particulier lorsqu'elles impliquent certaines bactéries bien connues comme *P. aeruginosa*. La primo-colonisation par ces bactéries est le plus souvent réversible à l'aide d'un traitement approprié, mais la colonisation chronique pose un réel problème thérapeutique, et l'éradication devient alors quasiment impossible, avec l'apparition de souches muqueuses.

La détection précoce et l'éradication de ces bactéries par des traitements antibiotiques adaptés sont donc indispensables, pour permettre une amélioration de la fonction respiratoire des enfants à court et long terme. Pour ce faire, des prélèvements respiratoires à chaque visite au CRCM leur sont imposés dès le diagnostic posé, soit tous les 3 mois pour les plus grands.

Le prélèvement non invasif recommandé pour ce suivi est l'expectoration spontanée, mais une grande partie des enfants en bas âge n'est pas en mesure de la réaliser. Les CRCM utilisent donc des prélèvements non validés, potentiellement moins performants. Actuellement, l'induction de l'expectoration par aérosol de sérum salé hypertonique est la technique la plus étudiée pour tenter de remédier à ces difficultés.

Notre étude a montré que la réalisation d'un aérosol de SSH pour induire une expectoration chez les enfants atteints de mucoviscidose était bien tolérée, et permettait d'augmenter significativement le pourcentage d'enfants capables d'expectorer ( $p=0.023$ ). Les prélèvements respiratoires réalisés nous ont permis d'obtenir une détection de germes pathogènes en accord avec les données nationales. Cependant, contrairement à ce que nous attendions, nous n'avons pas pu mettre en évidence une meilleure détection de ces

micro-organismes après l'aérosol de SSH. Les limites de notre étude étaient son faible effectif, ainsi que la réalisation successive des deux prélèvements pouvant entraîner une dilution de l'échantillon obtenu après aérosol. Par ailleurs, l'expertise du kinésithérapeute spécialisé du CRCM permet d'obtenir des prélèvements de qualité suffisante pour une bonne détection des bactéries, avant même la réalisation de l'aérosol, contrairement à certaines techniques utilisées dans d'autres études.

Il serait intéressant de prolonger l'expérience en routine, afin d'inclure un plus grand nombre d'enfants et d'obtenir des résultats statistiquement interprétables. La réalisation en alternance au fil des consultations de l'un ou l'autre des prélèvements pourrait permettre d'éviter la dilution des échantillons obtenus, et de faciliter la participation des enfants plus jeunes notamment. Les nouvelles recommandations françaises et européennes vont dans le sens de la mise en place de cette procédure. Cependant, dans le contexte actuel de pandémie COVID, il existe des risques à l'utilisation des aérosols, nécessitant le respect de certaines précautions qui ne sauraient être mises en place actuellement dans les locaux du CRCM pédiatrique.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 29 OCT. 2020  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Médecine et Sciences de la  
Santé  
Professeur Jean SIBILIA  
1-21/4-PATTE

VU  
Strasbourg, le 22/10/20  
Le Président du Jury de Thèse  
Professeur Vincent LAUGEL

## VI. Annexe

A. Annexe 1 : Extrait du protocole de prélèvement respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose. Proposé par le centre de référence pédiatrique pour la mucoviscidose (Hôpital Necker, Paris). Diffusé à l'ensemble des CRCM pédiatriques en 2019 en France.

### Nébulisation de sérum salé hypertonique

- **Administrar au patient 2 à 4 bouffées de Ventoline®** (selon la tolérance du patient) à l'aide d'une chambre d'inhalation (ou nébulisation selon les habitudes du patient), 5 à 10 minutes maximum avant la nébulisation de SSH.
- Le patient se lave les mains et se rince la bouche avec sa propre bouteille d'eau (sans avaler).
- Mettre **4mL de solution saline hypertonique (6%)** dans la cuve du nébuliseur (l'indication du SSH 3% est discutée au cas par cas).
- Débuter la **nébulisation avec embout buccal** (l'indication du masque naso-buccal doit être discutée au cas par cas) :
  - Régler le débit d'air selon les indications du fournisseur.
  - Le patient est assis dos droit, menton légèrement relevé, il adopte une respiration lente et profonde avec une pause en fin d'inspiration.
- La durée de la nébulisation doit être de 10 minutes maximum.
- En cas d'apparition/majoration des sibilants, toux irritante non contrôlée, douleur pharyngée ou trachéale intense, vomissements, hémoptysie, désaturation : arrêt de la nébulisation et appel du médecin.
- En fin de nébulisation, le patient se rince la bouche avec sa bouteille d'eau personnelle.

### Drainage bronchique à type modulation de flux

- **Immédiatement après la fin de la nébulisation, débiter le drainage bronchique** à type de modulation de flux avec manoeuvres lentes et poursuivre jusqu'à production de crachats.
- Recueillir les sécrétions, si possible après une toux efficace lors de la perception de la sécrétion par le masseur-kinésithérapeute et répartition des crachats selon la figure

Recommandations. CRMR Mucoviscidose et maladies de CFTR ; Soc Française de Mucoviscidose. 05/09/2019



## VII. Bibliographie

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 8 sept 1989;245(4922):1066-73.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 30 mai 2009;373(9678):1891-904.
3. Férec C, Scotet V. Mucoviscidose : du gène à la thérapie. Une maladie modèle pour la médecine de précision. *Wwwem-Premiumcomdatatraitespo06-89874* [Internet]. 8 août 2019 [cité 7 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1310131/resultatrecherche/1>
4. Registre français de la mucoviscidose | Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
5. Quinton PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiol Rev*. 1 janv 1999;79(1):S3-22.
6. Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2007;2007(397):25-36.
7. Mucoviscidose [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2792719/fr/mucoviscidose](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose)
8. De Boeck K. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 1 juill 2006;61(7):627-35.
9. Sockrider MM, Ferkol TW. Twenty Facts About Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2017;196(12):P23-4.
10. Bowen S-J, Hull J. The basic science of cystic fibrosis. *Paediatr Child Health*. 1 avr 2015;25(4):159-64.
11. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):93-115.
12. Rubin BK. Cystic Fibrosis 2017—The Year in Review. *Respir Care*. 1 févr 2018;63(2):238-41.
13. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher RC. Increased airway epithelial Na<sup>+</sup> absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nat Med*. mai 2004;10(5):487-93.
14. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med*. 2007;261(1):5-16.
15. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *N Engl J Med*. 22 janv 2015;372(4):351-62.

16. Shah VS, Meyerholz DK, Tang XX, Reznikov L, Alaiwa MA, Ernst SE, et al. Airway acidification initiates host defense abnormalities in cystic fibrosis mice. *Science*. 29 janv 2016;351(6272):503-7.
17. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, et al. Reduced Airway Surface pH Impairs Bacterial Killing in the Porcine Cystic Fibrosis Lung. *Nature*. 4 juill 2012;487(7405):109-13.
18. Tang XX, Ostedgaard LS, Hoegger MJ, Moninger TO, Karp PH, McMenimen JD, et al. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 126(3):879-91.
19. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
20. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2003;168(8):918-51.
21. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. juill 1993;73(7):1251-4.
22. Tsui L-C. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *Trends Genet*. 1 nov 1992;8(11):392-8.
23. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest*. 1 nov 2006;130(5):1441-7.
24. Kerem E, Nissim-Rafinia M, Argaman Z, Augarten A, Bentur L, Klar A, et al. A Missense Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation With Variable Phenotype. *PEDIATRICS*. 1 sept 1997;100(3):e5-e5.
25. Mickle JE, Cutting GR. GENOTYPE-PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN CYSTIC FIBROSIS. *Med Clin North Am*. 1 mai 2000;84(3):597-607.
26. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2009;180(2):146-52.
27. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 1995;151(4):1075-82.
28. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutiérrez JP, Hull J, et al. Lower Airway Inflammation in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 1997;156(4):1197-204.
29. Balough K, McCubbin M, Weinberger M, Smits W, Ahrens R, Fick R. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(2):63-70.
30. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. nov 2001;32(5):356-66.

31. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk Factors for Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis [Internet]. <http://dx.doi.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1056/NEJMoa1301725>. Massachusetts Medical Society; 2013 [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301725?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301725?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
32. Ramachandran S, Karp PH, Jiang P, Ostedgaard LS, Walz AE, Fisher JT, et al. A microRNA network regulates expression and biosynthesis of wild-type and  $\Delta F508$  mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 14 août 2012;109(33):13362-7.
33. Haerteis S, Krappitz M, Bertog M, Krappitz A, Baraznenok V, Henderson I, et al. Proteolytic activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by the cysteine protease cathepsin-S. *Pflugers Arch*. oct 2012;464(4):353-65.
34. Bourrillon A, Benoist G. *Pédiatrie*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
35. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in Infants and Preschool Children Diagnosed with Cystic Fibrosis after Newborn Screening. *J Pediatr*. 1 nov 2009;155(5):623-628.e1.
36. Infection bactérienne et mucoviscidose. *Rev Francoph Lab*. 1 déc 2007;2007(397):49-57.
37. Hubert D, Le Bourgeois M. Atteinte respiratoire de la mucoviscidose de l'enfance à l'âge adulte. *Arch Pédiatrie*. 1 mai 2012;19:S17-9.
38. Haute Autorité de Santé - Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose - Pneumologie et infectiologie [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272206/fr/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-mucoviscidose-pneumologie-et-infectiologie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272206/fr/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-mucoviscidose-pneumologie-et-infectiologie)
39. Cohen-Cyberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2011;183(11):1463-71.
40. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway Microbiota and Pathogen Abundance in Age-Stratified Cystic Fibrosis Patients. *PLoS ONE* [Internet]. 23 juin 2010 [cité 17 mai 2020];5(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2890402/>
41. Ploton M-C, Abakka S, Amouyal E, Besnard C, Dufour L, El Harrif S, et al. Le microbiote pulmonaire. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2017;24(7):667-74.
42. Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Lung Function in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2008;178(12):1238-44.
43. Hoo A-F, Thia LP, Nguyen TTD, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax*. oct 2012;67(10):874-81.

44. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, et al. Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2011;183(6):752-8.
45. Ramsey KA, Foong RE, Grdosic J, Harper A, Skoric B, Clem C, et al. Multiple-Breath Washout Outcomes Are Sensitive to Inflammation and Infection in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 8 mai 2017;14(9):1436-42.
46. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, Inflammation, and Lung Function Decline in Infants with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2011;184(1):75-81.
47. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams A-M, Simpson SJ, et al. Early Respiratory Infection Is Associated with Reduced Spirometry in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2014;190(10):1111-6.
48. Simpson SJ, Ranganathan S, Park J, Turkovic L, Robins-Browne RM, Skoric B, et al. Progressive ventilation inhomogeneity in infants with cystic fibrosis after pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1 déc 2015;46(6):1680-90.
49. Jung A, Kleinau I, Schönian G, Bauernfeind A, Chen C, Griese M, et al. Sequential genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* from upper and lower airways of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 1 déc 2002;20(6):1457-63.
50. Taylor L, Corey M, Matlow A, Swezey NB, Ratjen F. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non-sputum-producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* sept 2006;41(9):839-43.
51. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis.* août 1991;144(2):331-7.
52. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* nov 1999;28(5):321-8.
53. Ronchetti K, Tame J-D, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med.* juin 2018;6(6):461-71.
54. Forton JT. Detecting respiratory infection in children with cystic fibrosis: Cough swab, sputum induction or bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev.* 1 août 2019;31:28-31.
55. Riedler J, Reade T, Button B, Robertson C. Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 1996;32(1):48-50.
56. Société Française de Microbiologie, Société Française de Mycologie Médicale, Société Française de Parasitologie. Référentiel en Microbiologie Médicale (REMIC). In: 5<sup>e</sup> édition 2015. p. 184;195.

57. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *The Lancet*. janv 2005;365(9454):130-4.
58. Blau H, Linnane B, Carzino R, Tannenbaum E-L, Skoric B, Robinson PJ, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. janv 2014;13(1):106-10.
59. Forton J. Induced sputum in young healthy children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 1 oct 2015;16:6-8.
60. Eyns H, De Wachter E, Malfroot A, Vaes P. Acute Pain Perception During Different Sampling Methods for Respiratory Culture in Cystic Fibrosis Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1 mars 2018;55(3):872-80.
61. Radhakrishnan DK, Corey M, Dell SD. Realities of Expectored Sputum Collection in the Pediatric Cystic Fibrosis Clinic. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 juin 2007;161(6):603-6.
62. Ferreira ACM, Marson FAL, Cohen MA, Bertuzzo CS, Levy CE, Ribeiro AF, et al. Hypertonic Saline as a Useful Tool for Sputum Induction and Pathogen Detection in Cystic Fibrosis. *Lung*. 28 avr 2017;
63. Bonestroo HJC, de Winter-de Groot KM, van der Ent CK, Arets HGM. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mars 2010;9(2):130-4.
64. Advances toward the Elucidation of Hypertonic Saline Effects on *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Patients [Internet]. [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090164>
65. Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Stevens MJ, Szeffler SJ, Accurso FJ, et al. Assessment of airway microbiota and inflammation in cystic fibrosis using multiple sampling methods. *Ann Am Thorac Soc*. févr 2015;12(2):221-9.
66. Hoppe JE, Towler E, Wagner BD, Accurso FJ, Sagel SD, Zemanick ET. Sputum induction improves detection of pathogens in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. juill 2015;50(7):638-46.
67. Zampoli M, Pillay K, Carrara H, Zar HJ, Morrow B. Microbiological yield from induced sputum compared to oropharyngeal swab in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2016;15(5):605-10.
68. D'Sylva P, Caudri D, Shaw N, Turkovic L, Douglas T, Bew J, et al. Induced sputum to detect lung pathogens in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. févr 2017;52(2):182-9.
69. Eyns H, Piérard D, De Wachter E, Eeckhout L, Vaes P, Malfroot A. Respiratory Bacterial Culture Sampling in Expectorating and Non-expectorating Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pediatr*. 2018;6:403.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Dès la naissance, les enfants atteints de mucoviscidose sont sujets aux colonisations chroniques des voies respiratoires par de multiples bactéries et champignons. La détection précoce et le traitement adapté de ces bactéries sont un enjeu majeur pour préserver au maximum la fonction respiratoire et l'espérance de vie de ces patients. La plupart des enfants en bas âge ne sont pas en mesure d'expectorer spontanément, et les procédures non invasives de prélèvement doivent donc être adaptées. Nous avons voulu étudier la technique de l'expectoration induite par aérosol de sérum salé hypertonique, en la comparant à nos techniques habituelles de prélèvement réalisées avec l'aide du kinésithérapeute spécialisé (aspiration pharyngée ou expectoration spontanée), afin d'en vérifier la faisabilité et la pertinence parmi nos patients.

**Matériel et méthodes :** Pour ce faire, nous avons réalisé une étude interventionnelle prospective monocentrique conduite en 2019 au Centre de Référence et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, incluant des patients âgés de 8 à 15 ans atteints de mucoviscidose. Au décours d'une séance de kinésithérapie respiratoire spécialisée, un premier prélèvement était réalisé selon les aptitudes de l'enfant (aspiration pharyngée ou expectoration spontanée). Un aérosol de sérum salé hypertonique était ensuite administré. S'ensuivait un second prélèvement par expectoration induite, ou à défaut par aspiration pharyngée. Les échantillons étaient ensuite acheminés jusqu'au laboratoire de microbiologie pour y être analysés.

**Résultats :** 18 enfants ont participé à cette étude. Tous ont bien toléré la procédure, et aucun effet secondaire grave n'a été rapporté suite à l'utilisation du sérum salé hypertonique. Le nombre d'expectorations était significativement augmenté après aérosol (13 contre 6,  $p = 0.023$ ). Un total de onze bactéries était détecté, en proportion conforme avec les données nationales. Dix prélèvements sur dix-huit permettaient de détecter les mêmes micro-organismes avant et après aérosol, dans 5 cas la détection était plus complète avant aérosol et dans 3 cas après aérosol. Parmi les bactéries détectées, *P. aeruginosa* n'était identifié qu'avant aérosol, et ce, à deux reprises.

**Discussion :** L'usage du sérum salé hypertonique permet d'augmenter le nombre d'enfants capables d'expectorer, sans diminuer la tolérance du prélèvement. L'analyse microbiologique n'a en revanche pas permis de mettre en évidence la supériorité de cette procédure par rapport aux prélèvements réalisés habituellement. Le faible échantillon inclus, et la dilution probable des prélèvements réalisés successivement au cours d'une même consultation peuvent en partie expliquer cela. La bonne qualité des prélèvements habituels réalisés par le kinésithérapeute du CRCM peut également être en cause.

**Conclusion :** Notre étude a permis de vérifier la faisabilité et la bonne tolérance de l'expectoration induite parmi nos patients. Une utilisation en routine au long cours permettrait sans doute de statuer sur l'amélioration ou non de la détection des micro-organismes par rapport aux prélèvements habituels. Les nouvelles recommandations françaises et européennes vont dans le sens de la mise en place de cette procédure.

**Rubrique de classement :** Pédiatrie

**Mots-clés :** Pédiatrie – Mucoviscidose – Expectorations induites – Prélèvements respiratoires

**Président :** Monsieur le Professeur Vincent LAUGEL

**Assesseurs :** Madame la Docteure Laurence Weiss, Monsieur le Professeur Romain Kessler, Monsieur le Docteur Antoine Grillon, Madame la Docteure Ariane Zaloszyk

**Adresse de l'auteur :** 4 route de Houdan, 78610, St Léger en Yvelines

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : CARDOUATPrénom : LORENE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

A St Leger, le 12/10/2020.