

L'indice de clairance pulmonaire dans la mucoviscidose de l'enfant : intérêt dans la surveillance des infections bronchiques

Sébastien Kiefer

▶ **To cite this version:**

Sébastien Kiefer. L'indice de clairance pulmonaire dans la mucoviscidose de l'enfant : intérêt dans la surveillance des infections bronchiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01732153

HAL Id: hal-01732153
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732153

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2014 N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Par

Sébastien KIEFER

Le 24 Octobre 2014

L'INDICE DE CLAIRANCE PULMONAIRE DANS LA MUCOVISCIDOSE DE L'ENFANT :

INTERET DANS LA SURVEILLANCE DES INFECTIONS BRONCHIQUES.

Examinateurs de la thèse :

M. C.SCHWEITZER	Professeur	Président
M. F.MARCHAL	Professeur	Juge
M. B.LEHEUP	Professeur	Juge
Mme. J.DERELLE	Docteur	Directrice, Juge

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1er Cycle et délégué FMN Paces :	**Docteur Mathias POUSSEL**
- 2ème Cycle :	**Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER**
- 3ème Cycle : « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
« *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO**
« Gestion DU – DIU »	**Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE**
- Plan campus :	**Professeur Bruno LEHEUP**
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	**Professeur Laurent BRESLER**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	**Docteur Christophe NEMOS**
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Réingénierie professions paramédicales :	**Mme la Professeure Annick BARBAUD**

DOYENS HONORAIRES

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

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER
==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER (***jusqu'au 1er novembre***) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY ***(à partir du 1er novembre)***

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC ***(jusqu'au 1er novembre)*** – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,

Professeur de Pédiatrie.

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre écoute, votre soutien, votre disponibilité et votre confiance au cours de nos années d'internat.

Nous vous remercions de ce que vous nous avez transmis durant ces quatre années et notamment au cours des six mois passés à vos côtés en pneumologie pédiatrique.

Nous vous exprimons ici notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur François Marchal,

Professeur de Physiologie.

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

Nous vous remercions pour l'aide apportée à l'aboutissement de celui-ci.

Veuillez trouver l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur Bruno Leheup,

Professeur de génétique,

Officier des Palmes académiques.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Au cours de notre formation, nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et de bénéficier de votre enseignement. Nous avons particulièrement apprécié votre disponibilité et votre rigueur scientifique.

Votre savoir nous sert de référence.
Veuillez recevoir l'expression de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre Juge et Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Jocelyne Derelle,

Docteur en Pédiatrie.

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail et fait l'honneur d'en accepter la direction.

Découvrir et apprendre la pneumologie pédiatrique à vos côtés furent un réel plaisir.

Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez déjà transmis, de votre gentillesse ainsi que de votre disponibilité.

Nous sommes très heureux de pouvoir débuter notre exercice à vos côtés et de profiter encore de vos conseils éclairés.

Veuillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour le soutien et la bienveillance que vous nous avez témoigné lors de l'élaboration de ce travail.

A Arielle, ma moitié,

Parce que tu es là chaque jour à mes côtés depuis plus de huit ans et que tu me supportes, m'aides et me fais progresser.

Tu étais ma meilleure amie, ma demie, devenue ensuite ma merveilleuse femme, tu es aujourd'hui une exceptionnelle maman.

Nous sommes chaque jour plus proches et plus soudés et nous le serons encore durant de longues années.

Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu m'apportes chaque jour.

Je t'aime.

A Eléonore, ma petite princesse

Parce que depuis un peu plus d'un an et demi tu es venue compléter notre famille, compléter notre bonheur.

Merci

A toutes les personnes qui m'ont aidé dans l'élaboration de ce travail,

Au Docteur Aurélie Tatopoulos, merci pour ce que tu m'as appris pendant les six mois à tes côtés, pour toutes ces consultations si variées et parfois interplanétaires... Je suis très heureux que nous puissions, dans quelques mois, travailler de nouveau ensemble.

A toute l'équipe du CRMR, Béatrice et Monique, Mélanie, Marie-Christine et aux autres kinésithérapeutes ainsi qu'aux diététiciennes.

Au Docteur Iulia Ioan pour son aide précieuse dans ce travail et son « perfect English » m'ayant permis d'éviter le franglais à Atlanta.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation, à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et chefs de clinique.

Aux équipes médicales et paramédicales du CHR Metz Bonsecours pour leur aide et leur indulgence au cours de mes premiers pas d'interne. Merci au Dr Billaud, au Dr Werts, au Dr Ferry, au Dr Watelet ainsi qu'au reste de l'équipe médicale et paramédicale.

Je me fais une joie de revenir travailler à vos côtés dans ce nouveau lieu tout beau, tout neuf.

Aux équipes médicales et paramédicales du 1er étage. Au Dr Carole Legagneur, mon premier chef de clinique au CHU qui m'a appris énormément. En espérant être un aussi bon assistant que tu l'as été. Au Dr François Guerin pour sa présence masculine parmi toutes ces femmes.

Aux pédiatres de médecine infantile croisés durant ces quatre années.

Aux équipes des urgences pédiatriques et notamment paramédicales pour ces premières gardes d'interne au CHU, pour leur soutien dans mes premiers pas vers l'autonomie.

Aux équipes d'oncologie pédiatrique du 2ème étage et de l'hôpital de jour, merci aux Dr Mansuy, au Dr Contet, au Dr Steschenko et au Dr Fouyssac pour leur apprentissage et leur disponibilité pendant ces 6 mois d'HDJ. Merci à l'équipe paramédicale avec laquelle j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler durant ce semestre.

Aux équipes de la maternité régionale pour mon initiation à la néonatalogie. Notamment au Dr Roxane Desandes que nous remercions de suivre notre petit monstre et de rassurer si bien au quotidien ses parents.

Aux équipes d'allergologie ayant fait le déplacement jusqu'à l'hôpital d'enfants. Merci au Dr Hosotte..euh Misotte..enfin Maxime et au Dr Sophie Jarlot-Chevaux pour tout ce que vous m'avez appris, pour les confettis, les boîtes et tout ça… Merci au Dr Dumond et au Dr Chauveau pour tous ces futurs lundis à vos côtés.

Aux équipes médicales et paramédicales de la réanimation pédiatrique pour ce très bon dernier semestre d'interne où j'ai appris énormément. Merci aux docteurs Letacon, Maria et Gérard, et à toi Ombeline pour ces 6 mois, pour tout ce que vous m'avez transmis, tant sur le plan des connaissances médicales que humaines. Et aussi pour les expériences inattendues : survoler le Toulois pour mon baptême de l'air en hélicoptère, sortir le sac à vomi à 4h du matin à 160km/h sur les routes de Verdun, me faire transpercer la main pour m'initier à l'acupuncture. Merci également aux anesthésistes et tout particulièrement à Cristina. Et désolé de n'avoir pas réussi à prendre les cinq kilos réglementaires….ce n'est pas faute d'avoir essayé !

A mes co-internes rencontrés durant ces quatre années :

A Anne-Charlotte qui m'a supporté pendant quatre semestres….ça devait être long, merci pour ton soutien et ton amitié. Et à Guigui et Poumbichat(te), pour encore d'autres excellentes soirées ensemble.

A ~~ceux~~ celles devenues Docteur avant moi : Amélie, Anne-Sophie, Cécile, Emeline, Gaëlle, Laetitia et Marjorie. A Julie, Delph et Amélie, un vrai plaisir de vous avoir eues comme co-internes.

A Laurianne pour ces deux années de DIU entre Paris et Créteil…Soleil !

A celles avec qui j'ai eu le plaisir de partager mon dernier semestre : Apopo, Emmeline, Erika, Flo et Huguette.

A Emilie pour ces six mois de déménagements allergologiques.

A mes co-internes de promo : Aris et notre première rencontre dans un hôtel à Molsheim, Lorraine, Kaci, Claire, Claire-Marie, Prisca, Isis, Chloé et Fidélia.

Aux autres internes de médecine ou de chirurgie rencontrés au cours de l'internat.

A Jordan, qui deviendra dans quelques jours à son tour interne, bien joué Bill !

A mes amis

A Mickaël, pour sa présence depuis plus de 20 ans, son soutien et son amitié sans faille. A Morgan, Evan et le reste de la famille à venir…

A Julie, Mathieu et Zlatan(e) d'être restés de si fidèles amis durant ces années de médecine. En espérant perpétrer de nombreuses années encore nos week-ends et vacances ensemble. Que nous puissions encore partager de nombreux moments inoubliables…mais avec moins de pluie quand même…

A Pierre « Mr.Gros » et Domit, pour avoir fait de Chaville le QG du PO Crew. Pour les soirées crêpes party, pour enflammer le dancefloor comme personne, en attendant de remettre ça au pays de la rosette.

A Vincent « Le Coach » et Stéphanie, à Aurélien « Dhédhé » et Anne, à Aurélien « Bac », parce qu'à chaque fois, c'est comme si nous nous étions quittés la veille. En espérant encore de nombreuses retrouvailles !

A John-David, mais où es-tu?

A Maxime et Claire sans oublier petit Paul et tout petit Arthur. Merci de nous avoir accueillis à Nancy et d'être devenus notre petite famille lorraine. En espérant monter encore beaucoup de meubles Ikea et pouvoir encore longtemps partager nos repas du dimanche midi.

A Pat, Bastien, Nathan et le dernier petit bonhomme à venir, merci d'avoir toujours été là pour Arielle et de savoir que vous serez toujours là pour nous, en nous faisant l'honneur d'être la marraine d'Eléonore.

A ma famille

A mes parents, merci de m'avoir permis de faire ces études fantastiques et d'avoir cru en moi. En espérant vous rendre fiers.

A mes frères, à David, merci d'avoir été un modèle de grand frère et à sa famille qui va s'agrandir sous peu, Virginie, Rachel et Yaël, la petite dernière.

A Jordan mon petit frère, si loin en ce moment, mais toujours si proche.

A Tony.

A mes grands-parents, mes pensées sont toujours avec vous malgré la distance.

A ma Marraine, pour ta gentillesse et ta présence depuis toujours à mes côtés, à Pascal, Morgane et Manon.

A Christine, pour ta bienveillance et ta bonne humeur, à Dodo, Dada, Mickaël et Timéo.

A mes oncles et tantes, Kiki, Sophie, Isabelle, Claude, mes cousins, cousines, Baptiste, Elsa, Flavia, Killy, Yann, Louanne et le reste de la famille.

A ma belle-famille,

A Anne, Marc, Frédo, Antoine et Véro et les deux petites têtes blondes Noé et Malvina, merci de m'avoir accueilli. Un immense merci à toi, Anne, pour ton soutien constant depuis l'externat et ta présence indispensable dans nos projets et surtout depuis l'arrivée d'Eléonore.

SERMENT

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

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

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

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

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

SOMMAIRE

1. Introduction 21

2. Matériel et méthode....23

2.1. Méthodologie....23

2.2. Éthique et consentement....26

2.3. Population 27

2.3.1. Critères d'inclusion 27

2.3.2. Critères d'exclusion 27

2.4. Rappel de physiologie 23

2.5. LCI 28

2.6. Spirométrie....31

2.7. Examen microbiologique des sécrétions respiratoires 31

2.8. Données annexes 33

2.9. Analyse statistique 33

3. Résultats 35

3.1. Caractéristiques de la population 35

3.2. ECBC....37

3.2.1. ECBC positif à pyocyanique 37

3.2.2. ECBC positif à germe pathogène 39

3.3. LCI et autres données 41

3.4. Comparaison ECBC et LCI....43

3.4.1. ECBC positif à pyocyanique 43

3.4.2. ECBC positif à germe pathogène 44

4. Discussion....45

4.1. Principaux résultats 45

4.2. Limites de l'étude 47

4.2.1. Méthodologie....47

4.2.2. Technique 48

4.3. Perspectives....50

5. Conclusion 52

6. Bibliographie 53

Table des figures

Figure 1- Physiopathologie de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose.....24

Figure 2 - a) Appareil de mesure du LCI, b) Courbe de rinçage du N2 30

Figure 3 - Descriptif des germes à l'ECBC.....37

Figure 4 - Aires sous la courbe VEMS et LCI pour PA.....43

Figure 5 - Aires sous la courbe VEMS et LCI pour GP 44

Table des tableaux

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques patients (1ere visite).....35

Tableau 2 : Descriptif des données des visites.....36

Tableau 3 : Comparaison selon ECBC pour Pseudomonas aeruginosa.....38

Tableau 4 : Facteurs associés à ECBC positif à PA (regression logistique, selection Stepwise).....39

Tableau 5 : Comparaison selon ECBC pour Germe Pathoghène 40

Tableau 6 : Facteurs associés à ECBC positif à GP (regression logistique, selection Stepwise) 41

Tableau 7 : Comparaison selon LCI.....42

1. Introduction

La mucoviscidose (CF) est la plus fréquente des maladies génétiques, dès l'âge pédiatrique, dans les populations blanches. Elle touche un enfant sur 4780 naissances en France, soit environ 200 enfants atteints chaque année [1].

Les progrès et la précocité de la prise en charge des patients CF ont permis, surtout depuis la mise en place du dépistage néonatal, une nette amélioration de la qualité et de l'espérance de vie. Cependant, les complications respiratoires restent leur principale cause de mortalité et de morbidité [2].

Ces complications respiratoires sont difficiles à évaluer dans les premières années de vie, car les enfants restent très longtemps asymptomatiques. Ceci est particulièrement vrai depuis 2002, début de la mise en place du dépistage néonatal. Depuis cette date, la prise en charge est beaucoup plus précoce. L'état respiratoire se détériore dès la naissance, sans signe clinique, ni symptôme évocateur, dans les premiers temps. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ne se détériorent que très tardivement. Des lésions à type de bronchectasie ou d'épaississement des parois bronchiques sont pourtant visibles à l'imagerie dès les premières années de vie, lors de la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique (TDM) [3]. En revanche, ces mêmes études montrent que, bien que présentant déjà des anomalies à la TDM, ces patients n'avaient pas d'altération de l'EFR [3,4]. La TDM est parfois difficile à réaliser chez le jeune enfant compte tenu de la difficulté à maintenir une apnée suffisante pour avoir des images interprétables. La TDM est irradiante et ne peut pas être répétée tous les 3 mois comme l'EFR.

C'est pourquoi, l'évaluation respiratoire repose sur l'EFR tous les 3 à 6 mois avec, comme principal paramètre de référence, le Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS). Dans la mucoviscidose, de nombreuses études ont montré les faibles sensibilité et spécificité du VEMS dans la population pédiatrique. En effet, le VEMS reste normal durant de longues années. Cela serait lié au fait que les troubles ventilatoires sont très distaux initialement donc difficilement évaluables avec la spirométrie [5].

L'indice de clairance pulmonaire ou *Lung Clearance Index* (LCI) est mesuré lors d'un test de rinçage de l'azote appelé N2-*Multiple Breath Washout Test* (N2-MBW test). Il permet d'évaluer l'inhomogénéité ventilatoire. Des études récentes ont montré sa forte sensibilité en comparaison de la spirométrie. La mesure du LCI est reproductible et facilement réalisable dans la population pédiatrique [6]. L'élévation du LCI a été associée à des anomalies cliniques, de l'imagerie et de l'EFR, rendant ce test utile pour l'évaluation de la fonction pulmonaire dans la mucoviscidose de l'enfant [5,7].

La complémentarité de la TDM et du MBW test pour la détection précoce de lésions dans ces mêmes populations s'avère prometteuse [3].

La mesure du LCI est depuis peu standardisée et soumise à des recommandations [8].

L'altération de la fonction respiratoire dans la mucoviscidose est liée aux colonisations précoces, puis aux multiples infections bactériennes dont la plus importante est l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) [9].

L'objectif de cette étude est de déterminer si l'élévation du LCI est associée à une altération précoce de la fonction respiratoire en cas d'infection à PA ou à d'autres germes émergents.

2. Matériel et méthode

2.1. Rappel de physiologie

La mucoviscidose est classiquement définie par la présence de deux mutations du gène codant pour la protéine CFTR. Cette protéine anormale est responsable :

- d'une anomalie du transport d'ions chlorure et sodium et d'eau par la muqueuse épithéliale des voies respiratoires. Le liquide de surface bronchique ou mucus est alors modifié, déshydraté. De ce fait, la clairance mucociliaire est altérée, entraînant une obstruction bronchique, puis une dilatation des bronches.

- d'une diminution des défenses infectieuses en rapport avec une baisse du pH. Le rôle des défensines est actuellement controversé [10]. Il est alors observé une prolifération bactérienne et une colonisation par des germes pathogènes tels que pyocyaniques ou staphylocoques, entre autres.

- d'un déséquilibre de la balance inflammatoire qui conduit à une mobilisation et une activation des polynucléaires neutrophiles. Les produits de dégradation de ceux-ci libèrent de l'ADN responsable, à son tour, d'une obstruction des voies aériennes, d'oxydants et d'élastase qui participent à la détérioration des structures pulmonaires par augmentation de la viscosité du mucus (Figure 1) [11,12].

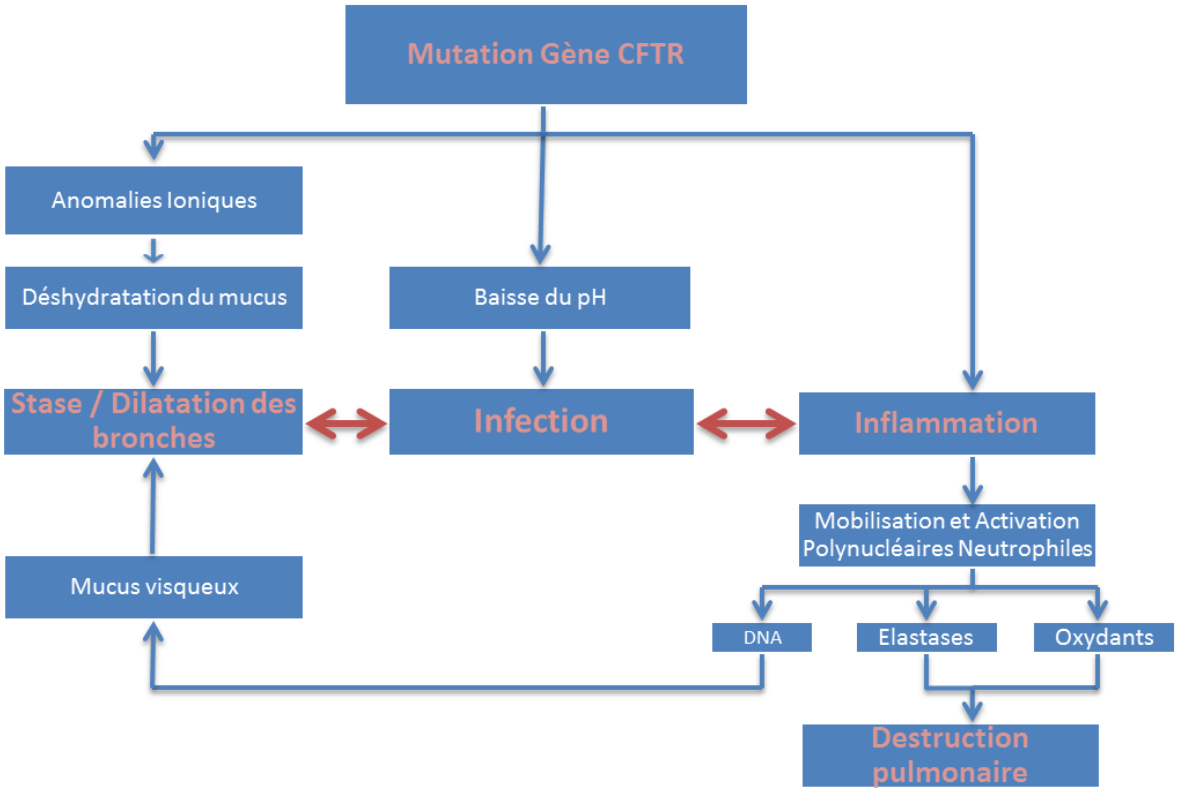


Figure 1- Physiopathologie de l'inflammation bronchique dans la mucoviscidose

Les bronches les plus distales sont les premières touchées par la précocité de l'inflammation et donc les premières obstruées. Cette obstruction est responsable d'une inhomogénéité de la ventilation pulmonaire [13–15]. Le LCI permet d'évaluer cette inhomogénéité avec une sensibilité et une spécificité plus importantes que la spirométrie [7,16,17].

2.2. Méthodologie

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective du 1er janvier au 31 décembre 2013 au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique du CHU de Nancy.

Nous souhaitions évaluer la relation entre la fonction respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose lors d'une infection à pyocyanique ou à d'autres germes pathogènes (GP). Dans le cadre du suivi recommandé aux CRCM, il était réalisé une visite tous les 3 mois pour les enfants CF et de façon semestrielle pour ceux avec une forme frontière de la maladie, appelée également maladie du gène CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator.* Ces formes frontières ont plusieurs dénominations : appelées auparavant CFTR Related Disorder (CFTR-RD), elles sont désormais appelées Cystic Fibrosis Metabolic Syndrome (CRMS) Outre-Atlantique et Cystic Fibrosis Screened Positive Inconclusive Diagnosis (CFSPID) en Europe.

Les enfants bénéficiaient d'une visite médicale associée à une évaluation par le kinésithérapeute, de la réalisation d'un examen microbiologique des sécrétions respiratoires (ECBC) et d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Cette dernière comportait la spirométrie et, lors d'une visite sur deux, la réalisation d'un N2-MBW test avec mesure du LCI. Les résultats de ce dernier examen étaient corrélés avec ceux de l'ECBC réalisé au cours de la même visite.

L'objectif principal de l'étude était de trouver une élévation significative du LCI chez les enfants ayant une culture positive à PA. Le critère de jugement secondaire était d'évaluer la variation du LCI avec une culture positive à d'autres germes pathogènes agressifs par rapport aux enfants ayant une culture négative ou à germe non pathogène.

En parallèle, nous souhaitions comparer l'évolution du VEMS, paramètre de référence utilisé habituellement pour évaluer la fonction respiratoire en fonction des résultats des ECBC. Nous souhaitions établir une corrélation entre ces différents paramètres en termes de sensibilité et de spécificité.

Nous avons également étudié les variations du LCI en fonction de variables secondaires telles que la gravité de la maladie définie selon la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) ou suffisance pancréatique (SP), l'indice de masse corporelle (IMC), la présence dans les antécédents d'une colonisation intermittente ou chronique à PA, le taux d'anticorps anti pyocyanique et la présence d'antécédents d'aspergillose broncho-pulmonaire invasive (ABPA).

2.3. Éthique et consentement

Nous avions recueilli avant le début de l'étude un consentement oral des parents et de l'enfant, si celui-ci en était capable. L'ensemble des patients inclus avait signé, dans le cadre du registre français de la mucoviscidose, un accord d'utilisation de leurs données démographiques et médico-sociales. En plus de l'accord du comité éthique de l'établissement pour la réalisation de cette étude, nous avions l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) quant à l'utilisation des données des patients dans le cadre de tout protocole avec accord du responsable du CRCM.

2.4. Population

2.4.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus l'ensemble des patients suivis au CRCM de Nancy pédiatrique répondant aux critères suivants :

- avoir un diagnostic de CF confirmé par un test de la sueur anormal supérieur ou égal à 60meq/L en dehors de la période néonatale, ou supérieur ou égal à 30mEq/L pendant la période néonatale et/ou la présence de deux mutations du gène CFTR, ou avoir un diagnostic de CFSPID avec un test de la sueur inférieur à 60meq/L et deux mutations ou un test entre 30 et 60meq/L avec une ou sans mutation du gène CFTR,

- être âgé de 4 à 20 ans au moment de l'étude,

- être capable de réaliser une épreuve fonctionnelle respiratoire avec spirométrie et mesure de LCI.

Ils bénéficiaient, dans le cadre de leur suivi systématique et recommandé, d'une visite médicale tous les 3 à 6 mois avec une spirométrie et d'un ECBC. Tous les 6 mois, lors de l'épreuve fonctionnelle respiratoire, il était réalisé, en complément de la spirométrie, une étude du LCI. Les patients devaient donc bénéficier, pendant la durée de l'étude, d'au moins une visite avec mesure du LCI.

2.4.2. Critères d'exclusion

Etaient exclus de l'étude les patients incapables de réaliser l'épreuve fonctionnelle dans sa globalité : spirométrie et LCI. Cela excluait spontanément les patients de moins de 4 ans au moment de la consultation. Les enfants entre 4 et 6 ans étaient exclus seulement en cas de coopération imparfaite.

2.5. LCI

La mesure de l'index de clairance était réalisée lors de l'épreuve fonctionnelle respiratoire tous les 6 mois.

Le test était effectué à partir de la cabine de pléthysmographie Autobox V62J avec module Vmax Encore. L'analyse du LCI était effectuée lors du N2-MBW test (figure2a).

Par l'intermédiaire du LCI, le N2-MBW test permet d'évaluer l'inhomogénéité respiratoire et reflète l'état des voies aériennes les plus distales, premières touchées par la précocité de l'inflammation et donc les premières obstruées [18]. Lors d'une infection, la majoration de l'inhomogénéité de ventilation est responsable d'une augmentation de la valeur du LCI. Le LCI permet d'évaluer cette inhomogénéité avec une sensibilité et une spécificité plus importantes que la spirométrie [17].

Ce test mesure le temps de lavage d'un gaz inerte, ici l'azote, lors d'une phase de respiration normale.

Le test était effectué en position assise, avec un pince nez, par des techniciennes entrainées du service d'exploration fonctionnelle pédiatrique. L'interprétation était effectuée par des médecins physiologistes pédiatres ou pneumopédiatres.

Le test se déroulait avant la spirométrie et durait entre 5 et 10 minutes. Le test était jugé acceptable lorsqu'il n'y avait pas de fuite, que l'aspect de la courbe de lavage était conforme aux courbes recommandées (figure 2b) et que la mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (FRC) était suffisante.

Ce N2-MBW test était réalisé par mesure indirecte de la concentration d'azote (N2) avec le module Sensormedics (USA). La mesure de la concentration d'oxygène (O2) s'effectuait avec une cellule chimique et celle du dioxyde de carbone (CO2) avec un analyseur infrarouge. La concentration d'azote était calculée à partir de ces deux mesures d'après la loi des pressions partielles de Dalton [19].

Lors de la mesure, l'enfant respire calmement de l'oxygène à FiO2 100% dans la cabine, afin d'obtenir une diminution progressive de la concentration en azote (N2). La mesure se termine lorsque la concentration de l'azote atteint 2,5% (1/40) de sa valeur de départ. L'indice de clairance pulmonaire est alors calculé et correspond au nombre de cycles respiratoires que le patient doit effectuer pour atteindre la concentration cible. Le LCI est égal au rapport de Volume Cumulé d'air Expiré pendant la période de lavage, CEV (Cumulative Expired Volume) sur la capacité résiduelle fonctionnelle (FRC).

Le LCI est relativement indépendant de la taille, du sexe et de l'âge chez les patients sains contrairement au VEMS [20].

Nous avions retenu dans les analyses, pour des patients CF et CF SPID en âge scolaire, une norme limite supérieure de LCI à 7,56 [21].

a)



b)

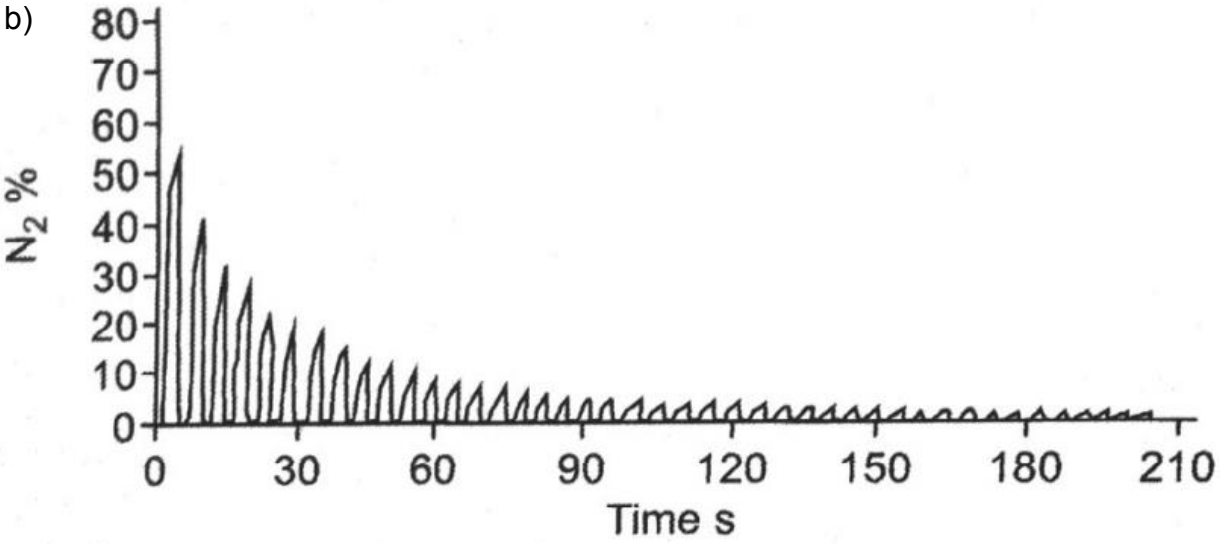


Figure 2 - a) Appareil de mesure du LCI, b) Courbe de rinçage du N2

2.6. Spirométrie

La spirométrie était réalisée tous les trois mois, dans le cadre du suivi des patients atteints de mucoviscidose et, tous les six mois, pour les patients atteint de maladie du gène CFTR. Elle était réalisée le matin avant la consultation médicale. Elle était pratiquée dans la cabine de pléthysmographie Autobox V62J avec module Vmax encore. Elle était réalisée par des techniciennes entrainées du service d'exploration fonctionnelle pédiatrique. L'interprétation était effectuée par des médecins physiologistes pédiatres ou pneumopédiatres.

Les données standard des débits, des volumes et de la compliance pulmonaire étaient recueillies. Les normes utilisées étaient celles des recommandations de l'European Thoracic Society de 2005. Nous avions principalement retenu comme critère de comparaison au LCI, le VEMS ainsi que les débits distaux par le DEM25 [22].

2.7. Examen microbiologique des sécrétions respiratoires

L'ECBC était réalisé à chaque visite tous les trois mois, dans le cadre du suivi des patients atteints de mucoviscidose et, tous les six mois, pour les patients CFTR. Celui-ci était réalisé sur des sécrétions respiratoires obtenues au décours de la séance de kinésithérapie, soit sur une expectoration spontanée quand l'enfant en était capable, soit au décours d'une toux provoquée. Lorsqu'une de ces deux techniques n'était pas réalisable, le prélèvement était effectué par écouvillonnage pharyngé.

Les sécrétions respiratoires étaient fluidifiées par un agent mucolytique, puis soumises à une quantification par dépôt de 10 µl de prélèvement pur sur une gélose *cepacia* (AES CHEMUNEX, Combourg, France), une gélose chromID *S. aureus*, une gélose cétrimide, une gélose chocolat polyvitex (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), et de 10 µl de prélèvement dilué au 1/1000 sur une gélose lactosée au BCP, une

gélose Columbia ANC, une gélose HAEM (*Haemophilus*) (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Les cultures étaient incubées à 35°C (en atmosphère adaptée aux différentes bactéries recherchées), et les boîtes examinées après 24, 48 et 72 heures. Les bacilles à Gram négatif non fermentants tels que PA étaient identifiés par des méthodes phénotypiques [galerie Api 20 NE, automate Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)]. L'utilisation complémentaire d'une méthode génotypique (séquençage de l'ADN ribosomal 16S) était requise lorsque l'identification phénotypique s'avérait non concluante et en cas de primo-isolement d'un bacille à Gram négatif non fermentant.

L'ECBC était considéré positif à PA lorsque l'examen direct ou la culture mettait en évidence *Pseudomonas aeruginosa* quelle que soit la concentration. En effet, ce germe est connu pour être corrélé à l'altération de la fonction respiratoire chez les patients atteints de mucoviscidose [9].

Lors du deuxième temps de l'étude, nous avions considéré comme positive à germe pathogène (GP), toute culture mettant en évidence une bactérie ayant une agressivité démontrée chez les enfants avec une mucoviscidose : *PA, Burkholderia cepacia (BC), Stenotrophomonas maltophilia (SM), Achromobacter xylosoxydans (AX), Staphylococcus aureus Résistant à la Méthiciline (SARM), Staphylococcus aureus variant petites colonies (SAVPC),* mycobactéries atypiques. Nous avons également tenu compte de résultats viraux : détection par *Protein Chain Reaction* (PCR) des sécrétions pour les virus respiratoires et sérologies pour les primo-infections à Epstein-Barr Virus (EBV) [23].

Nous n'avons pas retenu dans cette étude, les ECBC positifs à *Haemophilus influenzae (HI) Staphylococcus aureus Sensibles à la Méthiciline* (*SAMS*), *Candidas* et *Aspergillus,* car ils sont moins pathogènes.

2.8. Données annexes

Pour chaque enfant, dans le cadre des analyses multivariées, nous avions recueilli des données annexes, comme le type de mutation, afin de différencier les enfants CF des enfants CF SPID. La sévérité de la maladie est associée à une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) dans le premier groupe. Dans le second groupe, les enfants étaient suffisants pancréatiques (SP).

Nous avions également recueilli les données anthropométriques, afin de corréler l'altération de l'état respiratoire avec la diminution de l'indice de masse corporelle (IMC).

Le statut vis-à-vis de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) était recherché, tout comme l'antériorité de la colonisation à pyocyaniques qu'elle soit intermittente ou chronique.

2.9. Analyse statistique

L'échantillon a tout d'abord été décrit selon les statistiques descriptives usuelles : fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles, moyenne et écart-type pour les variables continues.

Deux groupes ont ensuite été constitués selon le résultat de l'ECBC. La positivité à l'ECBC a été retenue de deux façons différentes : ECBC positif à pyocyanique et ECBC positif à germe pathogène. Ces 2 variables ont été étudiées séparément.

Les facteurs associés à ECBC positif à pyocyanique et à ECBC positif à germe pathogène ont été recherchés en analyse univariée (test du Chi^2 si variables catégorielles, test de comparaison de moyenne (test de Student) si variables continues, le cas échéant des tests non paramétriques ont été utilisés (Test exact de Fischer, test de Wilcoxon)), puis en analyse multivariée à l'aide d'un modèle de

régression logistique pas à pas ascendant. Le seuil d'entrée dans le modèle retenu était à 0,2.

Les résultats du LCI ont été comparés à ceux de l'ECBC (= examen de référence) à l'aide d'une courbe ROC. Les sensibilités, spécificités et aires sous la courbe ont été calculées et un seuil de LCI a été choisi en fonction de sa sensibilité et spécificité.

Une comparaison des courbes ROC établies pour le LCI et le VEMS a également été effectuée (en gardant comme examen de référence l'ECBC) [24].

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

L'ensemble des analyses a été réalisée à l'aide du logiciel SAS v9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

Sur les 132 patients CF ou CF SPID, âgés de 2 mois à 20 ans entre le 1er janvier et le 31 décembre 2013, suivis au CRCM pédiatrique de Nancy, nous avions inclus 101 patients (sex ratio = 1). Quarante et un d'entre eux avaient effectué une visite avec mesure de LCI et soixante en avaient effectué deux. Quatre-vingt-quatre enfants présentaient une forme sévère avec insuffisance pancréatique exocrine. Quarante-neuf patients étaient homozygotes pour la mutation p.Phe508del ou c. 1521-1523delCTT (F508del) et trente-neuf étaient hétérozygotes pour cette même mutation.

Les patients exclus étaient âgés de moins de 4 ans au moment de la visite (n= 17) ou âgés de 4 à 6 ans avec une coopération imparfaite pour l'ensemble de l'épreuve fonctionnelle respiratoire (n=14) (Tableau 1).

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques patients (1ere visite)

		N	%/moy	ET*
Sexe				
	Garçon	50	49,5	
	Fille	51	50,5	
Age au diagnostic (en mois)		101	15,5	26,2
Sévérité				
	SP	17	16,8	
	IPE	84	83,2	
Mutation				
	F508del Homozygote	49	48,5	
	F508del Hétérozygote	39	38,6	
	Autres mutations	13	12,9	
IMC (kg/m²)		101	17,4	3,1
Nombre de visite				
	1	41	40,6	
	2	60	59,4	

* écart-type

Sur l'ensemble des deux visites, nous avions 161 visites de patients âgés en moyenne de 11 ans et 4 mois. Trente et une concernaient des patients colonisés de façon chronique à PA et 107 de façon intermittente. L'ECBC mettait en évidence un germe pathogène pour 41 visites. Parmi ces ECBC positifs, 24 l'étaient à PA. Le VEMS moyen était de 87%. Sur l'ensemble des visites, le LCI était égal à 6,9 en moyenne et supérieur à la limite de la normale pour 48 des 161 visites (Tableau 2).

Tableau 2 : Descriptif des données des visites

		N	%/Moy	ET*
Colonisation chronique PA				
	Négatif	130	80,7	
	Positif	31	19,3	
Colonisation intermittente PA				
	Négatif	54	33,5	
	Positif	107	66,5	
PA à ECBC				
	Négatif	137	85,1	
	Positif	24	14,9	
GP à ECBC				
	Négatif	120	74,5	
	Positif	41	25,5	
IMC (kg/m²)		161	17,3	3,1
Age à l'EFR (en années)		161	11,3	4
VEMS % théorique		161	87	24,6
DEM25 % théorique		157	55,5	33
LCI		161	6,9	2,1
LCI				
	≤7.56	113	70,2	
	>7.56	48	29,8	

* écart-type

3.2. ECBC

Sur l'ensemble des 161 visites, 26% (n=41) des ECBC étaient positifs à un germe pathogène, 24 à PA, 11 à SM, 1 à SARM, 4 à SAVPC en plus d'une primo-infection à EBV (Figure 3).

L'analyse se divisait en deux temps. Dans un premier temps, nous comparions l'évolution du LCI pour un ECBC positif exclusivement à PA et, dans un second temps, nous analysions le LCI pour un ECBC positif à GP.

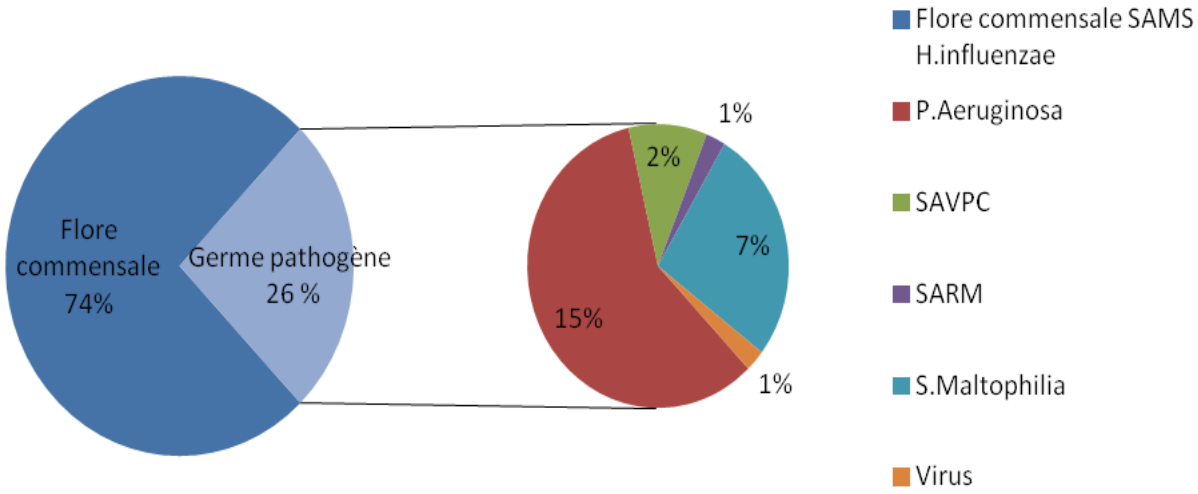


Figure 3 - Descriptif des germes à l'ECBC

3.2.1. ECBC positif à pyocyanique

Dans un premier temps, nous avons analysé les résultats avec un ECBC positif exclusivement à PA. Ces résultats sont répertoriés dans le tableau 3.

Dans le groupe avec ECBC positif à PA, le LCI était plus élevé à 8,4 alors qu'il était de 6,6 pour le groupe sans PA, avec une différence significative (p<0,0001). Quinze des 24 ECBC positifs à PA (62%) étaient associés à un LCI supérieur à 7,6 alors qu'il y en avait 33 sur 104 (32%) dans le groupe sans PA (p=0,0001).

Ces résultats sont également significatifs dans l'évaluation du VEMS. Dans le groupe PA, le VEMS était plus bas que dans le groupe sans PA. Le VEMS était à 72,5% de la théorique contre 89,6% dans l'autre groupe (p=0,0003). 71% des patients avec un ECBC à PA avaient un VEMS en dessous de la norme de référence de 80%, alors qu'ils étaient 29% dans le groupe sans PA (p<0,0001).

Les antécédents d'une colonisation intermittente ou chronique à PA étaient associés de manière significative avec un ECBC positif à PA. A un moindre degré, il existait une association entre la sévérité de la maladie, le sexe et la présence de PA à l'ECBC le jour de l'évaluation, non retrouvée ni pour l'âge ni pour l'IMC.

Tableau 3 : Comparaison selon ECBC pour Pseudomonas aeruginosa

		sans PA N=137 (85,1%)			avec PA N=24 (14,9%)			
		N	%/Moy	ET*	N	%/Moy	ET*	P**
Sexe								0,0473
	Garçon	67	48,9		17	70,8		
	Fille	70	51,1		7	29,2		
Age à l'EFR (en années)		137	11	4	24	12,6	3,6	0,0521
Sévérité								0,0455
	SP	20	14,6		0	0		
	IPE	117	85,4		24	100		
IMC (kg/m²)		137	17,3	3,3	24	17,1	1,6	0,983
Colonisation chronique PA								<0,0001
	Négatif	122	89,1		8	33,3		
	Positif	15	10,9		16	66,7		
Colonisation intermittente PA								0,0002
	Négatif	54	39,4		0	0		
	Positif	83	60,6		24	100		
VEMS % théorique		137	89,6	23,6	24	72,5	25,8	0,0003
VEMS								<0,0001
	≥ 80%	97	70,8		7	29,2		
	<80%	40	29,2		17	70,8		
LCI		137	6,6	2	24	8,4	2	<0,0001
LCI								0,0001
	≤7.56	104	75,9		9	37,5		
	>7.56	33	24,1		15	62,5		

* écart-type
** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Afin d'affiner ces résultats, il a été réalisé une analyse multivariée. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le VEMS et le LCI, le résultat de l'EFR avec un LCI >7,56 était associé à un risque plus important d'infection à PA à l'ECBC : OR 3,6 [IC 1,4-9,4 p=0,0098] (Tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs associés à ECBC positif à PA (regression logistique, selection Stepwise)

	N	PA à ECBC		Régression bivariée				Régression multivariée**				
		N	%	Odds ratio	IC* 95%		P	Odds ratio	IC* 95%		P	
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*		
Sexe							0,044					
Garçon	84	17	20,2	1								
Fille	77	7	9,1	0,4	0,2 -	1						
VEMS							0,0001					0,0048
≥80%	104	7	6,7	1				1				
<80%	57	17	29,8	5,9	2,3 -	15,3		4,2	1,5 -	11,4		
LCI							0,0003					0,0098
≤ 7.56	113	9	8	1				1				
>7.56	48	15	31,3	5,3	2,1 -	13,1		3,6	1,4 -	9,4		
Age à l'EFR (en années)	161	24	14,9	1,1	1 -	1,2	0,0736					

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure
** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidats dans le modèle multivarié (n= 161).
La méthode de sélection des variables Stepwise a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.2 et un seuil de sortie du modèle à 0.1.
Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ces critères de sélection.
° Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

3.2.2. ECBC positif à germe pathogène

Dans le second temps de l'étude, nous étudiions les ECBC qui étaient positifs à GP. Les résultats étaient alors superposables à ceux du premier temps de l'étude avec une nette élévation du LCI dans le groupe avec un ECBC positif à GP avec un LCI à 8,8 contre 6,3 dans l'autre groupe (p<0,0001). De ce fait, 70,7% des patients du groupe GP avaient un LCI supérieur à 7,56, alors qu'ils n'étaient que 15,8% dans l'autre groupe (p<0,0001) (Tableau 5).

Concernant le VEMS, les résultats variaient dans le même sens, avec un VEMS théorique à 69 ,9% lorsque l'ECBC était positif à GP, alors qu'il était normal à 92,9% dans le groupe sans GP (p>0,0001).

Il était retrouvé un nombre d'ECBC positifs à GP significativement plus important pour les enfants de sexe masculin, ayant un âge plus élevé, ayant un antécédent de colonisation chronique ou intermittente à PA et ayant une insuffisance pancréatique exocrine. Il n'y avait en revanche pas de différence significative pour l'IMC.

Tableau 5 : Comparaison selon ECBC pour Germe Pathoghène

		Négatif N=120 (74,5%)			Positif N=41 (25,5%)			
		N	%/Moy	ET*	N	%/Moy	ET*	P**
Sexe								0,0422
	Garçon	57	47,5		27	65,9		
	Fille	63	52,5		14	34,1		
Age à l'EFR (en années)		120	10,5	3,8	41	13,5	3,6	<0,0001
Sévérité								0,0052
	SP	20	16,7		0	0		
	IPE	100	83,3		41	100		
IMC (kg/m²)		120	17,2	3,4	41	17,6	2,1	0,189
Colonisation chronique PA								<0,0001
	Négatif	110	91,7		20	48,8		
	Positif	10	8,3		21	51,2		
Colonisation intermittente PA								<0,0001
	Négatif	52	43,3		2	4,9		
	Positif	68	56,7		39	95,1		
VEMS % théorique		120	92,9	21,4	41	69,9	25,6	<0,0001
VEMS								<0,0001
	≥ 80%	90	75		14	34,1		
	< 80%	30	25		27	65,9		
LCI		120	6,3	1,7	41	8,8	2,1	<0,0001
LCI								<0,0001
	≤ 7.56	101	84,2		12	29,3		
	>7.56	19	15,8		29	70,7		

* écart-type
** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

De la même façon que dans la première partie d'étude, il était réalisé une analyse multivariée. Après ajustement sur le sexe, l'âge, la sévérité et la présence d'un

antécédent de colonisation à PA, la présence d'un ECBC positif à GP était associée de façon significative à une élévation du LCI au-dessus de 7,56 OR=9,9 IC [3,9-25 p<0,0001] (Tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs associés à ECBC positif à GP (regression logistique, selection Stepwise)

	N	GP à ECBC		Régression bivariée			Régression multivariée**		
		N	%	Odds ratio	IC* 95% Inf*	Sup*	P	Odds ratio	IC* 95% Inf*	Sup*	P
Sexe							0,0407				
Garçon	84	27	32,1	1							
Fille	77	14	18,2	0,5	0,2	- 1					
Age à l'EFR (en années)	161	41	25,5	1,2	1,1	- 1,4	<0,0001				
Colonisation PA							<0,0001				0,0015
Négative	54	2	3,7	1				1			
Intermittente ou Chronique	107	39	36,4	14,9	3,4	- 64,6		13	2,7	- 63,8	
VEMS							<0,0001				0,007
≥ 80%	104	14	13,5	1				1			
<80%	57	27	47,4	5,8	2,7	- 12,5		3,6	1,4	- 9	
LCI							<0,0001				<0,0001
≤ 7.56	113	12	10,6	1				1			
>7.56	48	29	60,4	12,8	5,6	- 29,5		9,9	3,9	- 25	

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure
** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidats dans le
La méthode de sélection des variables Stepwise a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.2 et un seuil
Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ces critères de
° Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

3.3. LCI et autres données

Nous avons ensuite étudié la variation du LCI en fonction des différentes variables étudiées dans l'étude (Tableau 7).

La mesure était plus élevée dans la population de sexe masculin. Le LCI augmentait avec tous les facteurs de gravité de la maladie : la présence d'une insuffisance pancréatique exocrine, la présence d'une colonisation à PA intermittente ou chronique, l'âge, la présence d'un VEMS inférieur à 80%. De ce fait, le LCI dans le sous-groupe de patients CF était plus important que dans le groupe des CF SPID, respectivement 7,1 contre 5,5.

Il n'était cependant pas mis en évidence d'association entre le LCI et les mesures anthropométriques (Tableau 7).

L'étude n'a pas permis de trouver d'association entre la variation du LCI et la présence d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Il en a été de même pour les variations du taux des anticorps antipyocyaniques.

Tableau 7 : Comparaison selon LCI

	LCI	
	Régression bivariée	
	Moy/r*	P**
Sexe		**0,0195**
garçon	7,3	
fille	6,5	
Age à l'EFR (en années)	0,37	**<0,0001**
Sévérité		**0,0002**
SP	5,5	
IPE	7,1	
IMC (kg/m²)	-0,05	**0,5616**
Colonisation PA		**<0,0001**
non	6	
intermittente	7	
chronique	8,3	
VEMS % théorique	-0,46	**<0,0001**
VEMS		**<0,0001**
>=80%	6,2	
<80%	8,1	
PA à ECBC		**0,0001**
negatif	6,6	
positif	8,4	
GP à ECBC		**<0,0001**
negatif	6,3	
positif	8,8	

* Moyenne par modalité pour variables qualitatives, coefficient de corrélation pour variables quantitatives
**Test d'analyse de variance à un facteur si égalité des variances, test de Kruskal-Wallis sinon pour variables

3.4. Comparaison ECBC et LCI

Nous avons ensuite comparé la LCI par rapport au VEMS pour la détection d'un ECBC positif à PA puis à GP. Pour cela, nous avons construit des modèles à l'aide de courbes ROC.

3.4.1. ECBC positif à pyocyanique

Dans le premier modèle, l'aire sous la courbe pour le LCI était de 0,7514 (IC 95% 0,6495-0,8532) alors qu'elle était de 0,7339 (IC 95% 0,6180-0,8497) pour le VEMS sans différence significative (p=0,7986). En se basant sur le seuil de 7,56 de LCI décrit dans la littérature pour des enfants en âge scolaire, il était retrouvé une sensibilité de 66% et une spécificité de 73% pour une infection à PA. Pour un VEMS à 80%, les sensibilités et spécificités n'étaient pas significativement différentes et respectivement de 70% et 73% (Figure 4).

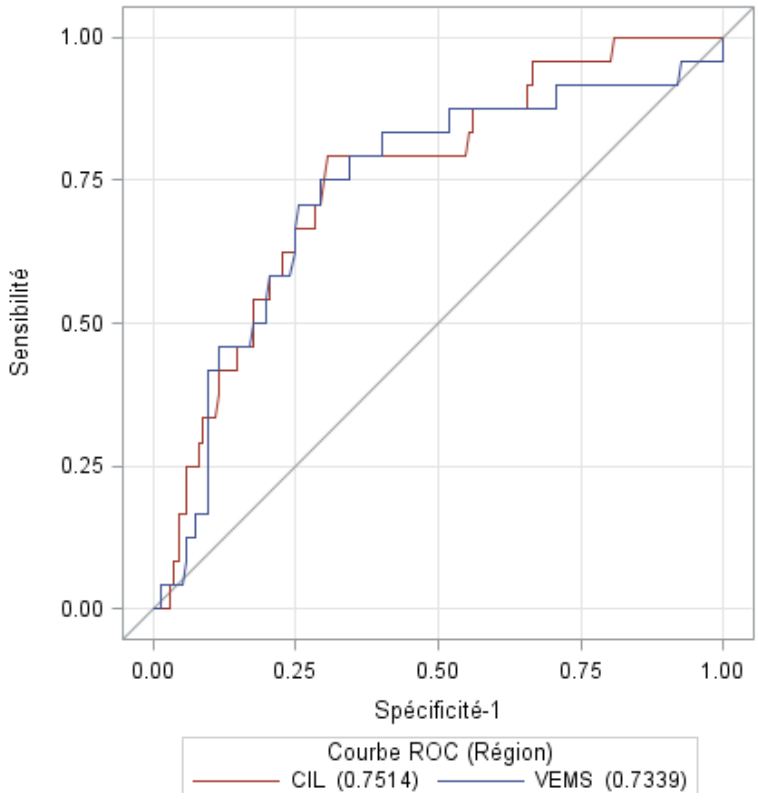


Figure 4 - Aires sous la courbe VEMS et LCI pour PA

3.4.2. ECBC positif à germe pathogène

Dans le second modèle, l'aire sous la courbe pour le LCI était de 0,8396 (IC 95% 0,7681-0,9111) et celle pour le VEMS de 0,7799 (IC 95% 0,6945-0,8653). Pour un ECBC positif à germe pathogène et un LCI toujours à 7,56, la sensibilité était de 72% et la spécificité de 83% alors que le VEMS à 80% correspondait à une sensibilité de 68% et une spécificité 75%. Les résultats étaient environ superposables à ceux du premier modèle (Figure 5).

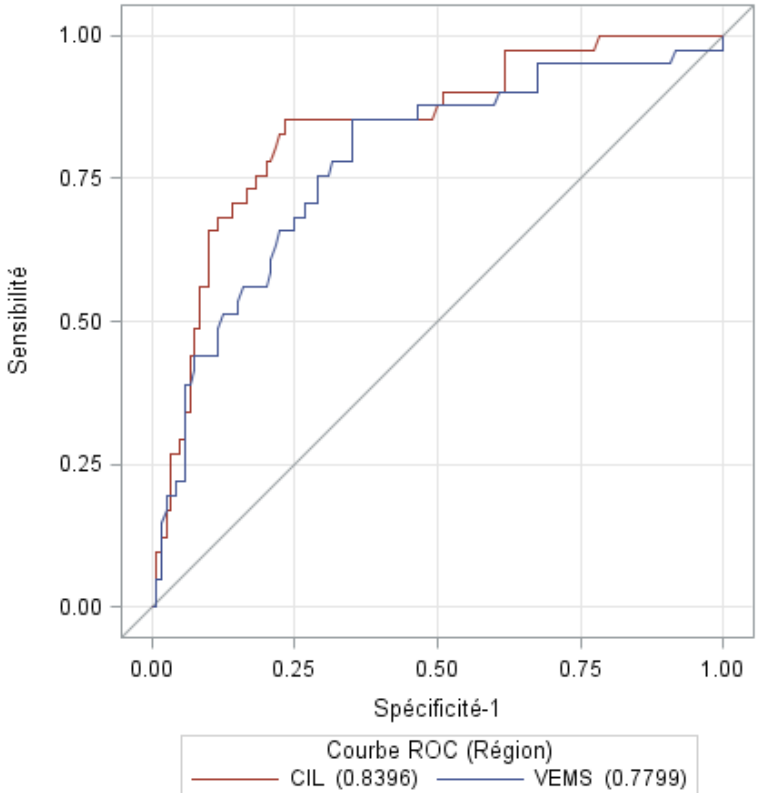


Figure 5 - Aires sous la courbe VEMS et LCI pour GP

4. Discussion

4.1. Principaux résultats

Les résultats de cette étude démontrent la présence d'une association forte entre l'élévation du LCI et la présence d'une infection à germe pathogène ou à *Pseudomonas aeruginosa* dans une cohorte pédiatrique d'enfants suivis pour mucoviscidose. Nous avons également démontré par cette étude la sensibilité et la spécificité relativement superposables entre le VEMS et le LCI pour la détection d'infection à PA et à GP.

Le premier résultat attendu de l'étude est l'augmentation significative du LCI en cas d'infection à pyocyanique. Etant le germe le plus incriminé dans l'aggravation pulmonaire au cours de la mucoviscidose, il est de ce fait le plus étudié. La principale étude reprenant l'évaluation du LCI lors d'infection à PA est celle d'Aurora *et al.* Sur 12 enfants infectés à PA, le LCI était significativement plus haut que chez les 18 non infectés : LCI à 10 versus 8 $p<0.05$. Nos résultats vont dans le même sens avec des normes moins élevées de LCI car leurs patients sont plus jeunes, 4 ans contre 11 ans en moyenne dans notre étude. Dans l'étude d'Aurora *et al.*, il n'y avait pas de différence significative lors de la spirométrie entre les deux groupes [25]. Dans une autre étude, de Belessis *et al.,* la présence d'une infection à pyocyanique était également associée à une élévation significative du LCI [26]. En revanche, cette association n'était pas présente pour une infection à autre germe ou pour l'ensemble des infections à germe pathogène comme nous avons pu le trouver dans la seconde partie de l'étude.

La connaissance du rôle de PA dans l'évolution de la maladie a conduit à la mise en place de mesures préventives, puis thérapeutiques ayant permis de réduire la fréquence des infections à PA. Cependant, cela a contribué à l'émergence d'autres germes pathogènes dont le microbiote est en pleine expansion. Ces germes sont moins étudiés mais retiennent néanmoins l'attention des équipes médicales compte tenu de leur implication dans la dégradation de la fonction respiratoire et de

l'absence de recommandations thérapeutiques. C'est pourquoi nous avons étudié dans la seconde partie de l'étude l'ensemble des germes pathogènes.

La seconde partie de l'étude démontrait l'association significative entre l'élévation du LCI et l'ECBC positif avec un germe pathogène. Si des études ont établi la responsabilité de ces germes dans la dégradation de la fonction pulmonaire, aucune ne l'évalue par l'intermédiaire du LCI.

Une étude plus récente de Vermeulen *et al*. met en évidence l'élévation du LCI en cas d'exacerbation pulmonaire dans une cohorte de patients CF. Dans cette étude, le délai d'apparition d'une infection pulmonaire était d'autant plus court que le LCI était élevé et les patients présentant le plus d'infections étaient ceux ayant le LCI le plus élevé. Cependant les patients infectés avec des germes tel que *SARM* et *B.cepacia* étaient exclus de l'étude [27].

La dernière partie de notre étude comportait une comparaison des performances intrinsèques des deux paramètres que sont le VEMS et le LCI. Nous avons trouvé une bonne corrélation entre le VEMS et le LCI qui, tous deux, varient significativement en cas d'ECBC positif à PA et à GP. Même si le LCI à 7,56 permet d'avoir des meilleures valeurs de sensibilité et de spécificité que la mesure du VEMS à 80% pour une infection à GP, la comparaison des aires sous la courbe des courbes ROC n'était pas significative. Des travaux récents comparant LCI et VEMS décrivent les mêmes tendances avec, pour la revue de Kent *et al*., une sensibilité significativement plus importante du LCI mais avec une spécificité moindre en comparaison du VEMS [7].

Concernant les autres critères étudiés, il allait de soi que la présence d'une IPE et d'une colonisation à pyocyaniques, qui sont des critères de gravité majeurs de la maladie, est associée à une élévation du LCI. En revanche, l'étude a mis en évidence un LCI plus élevé chez les patients de sexe masculin. Dans la mucoviscidose, le sexe féminin est pourtant évoqué comme un facteur plus péjoratif. Cela peut s'expliquer ici par un nombre plus important de garçons colonisés à PA et avec un ECBC positif pour ce germe.

4.2. Limites de l'étude

4.2.1. Méthodologie

Nous avons travaillé essentiellement sur les paramètres de l'ECBC et de l'EFR et n'avons pas retenu dans les critères de jugement les critères cliniques d'exacerbation, comme il peut être parfois fait dans des études avec, par exemple, le score Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R). L'âge moyen de la population de l'étude étant de 11 ans, la plupart des enfants sont moins précis dans la description de leurs symptômes.

La réalisation dans d'autres études d'une TDM systématique, en comparaison ou en association au LCI, a objectivé des résultats significatifs pour la détection précoce de l'atteinte respiratoire [3]. Nous n'avons pas réalisé de TDM à ces enfants. Cet examen n'est pas réalisé systématiquement dans le cadre du suivi dans notre centre. Les demandes d'accord pour la réalisation de l'étude avec un examen irradiant auraient été plus difficiles à obtenir et avec des délais trop importants.

Des études récentes se sont attachées à comparer l'évolution du LCI après cure d'antibiotiques par voie intraveineuse lors d'une exacerbation. Lorsque le traitement est efficace, une diminution du LCI est observée [28]. Le délai entre la mesure du LCI et une cure antibiotique *per os* ou intraveineuse n'a pas été recueilli dans cette étude. Le LCI étant réalisé lors de la visite systématique, lorsque l'enfant consultait de façon prématurée pour exacerbation, il ne bénéficiait pas de mesure du LCI. Cependant, deux enfants ont bénéficié d'une mesure de LCI dans le mois suivant une cure antibiotique intraveineuse. Ils ont tous deux bénéficié de deux visites, la deuxième à distance de toute cure antibiotique. Le LCI augmente à distance de la cure lors de la deuxième visite passant de 6,89 à 8,18 pour l'un d'eux et de 5,11 à 10,79 pour le second. Ces résultats, bien que sur un effectif de 2 patients, laissent présager d'une amélioration transitoire du LCI qui, à distance de la cure, reprendrait sa valeur anormale. Une étude récente sur une petite cohorte a mis en évidence des résultats en corrélation avec ce raisonnement [28].

4.2.2. Technique

4.2.2.1. EFR

La plupart des études avec mesure du LCI sont réalisées avec des MBW tests mesurant des gaz exogènes tel que l'hélium ou le SF6. Nous n'avions pas les autorisations pour utiliser ces gaz exogènes et avons réalisé une mesure de marqueur endogène, l'azote. Cette technique, connue depuis de nombreuses années, est de plus en plus utilisée dans les études. Elle prend moins de temps et est moins coûteuse que les techniques avec mesure de gaz exogène. Elle est particulièrement adaptée à la population pédiatrique et est reproductible car elle nécessite une coopération passive et très peu de coordination. Le seul biais dans la mesure, en comparaison des tests de lavage avec des gaz exogènes, est la présence de l'oxygène à 100%, qui pourrait modifier le cycle respiratoire des enfants, alors que la mesure est basée sur des cycles de respiration dits à respiration normale [8,19].

Ce test est reproductible avec une bonne faisabilité. Il n'a pas été noté de plainte quant à la pénibilité de l'examen par les patients de l'étude, bien que celui-ci augmente le temps de l'EFR d'une dizaine de minutes. Les enfants ayant eu des difficultés à réaliser le MBW présentaient les mêmes difficultés avec le reste de l'EFR.

Nous avons décidé de retenir 7,56 comme norme haute de LCI , norme calculée d'après l'étude de Lum *et al.* [21]. D'autres études ont considéré des normes de LCI, parfois légèrement plus basses pour les mesures au SF6 : 7,41 pour Belessis *et al*. ou 7,00 pour Fuchs *et al*. [29]. En dehors de celles effectuées sur des nourrissons ou des enfants sains, peu d'études ont été effectuées avec le N2 dans la population pédiatrique. La norme de LCI était alors à 6,3 pour Gustaffsson *et al*. Une étude récente de Singer *et al.* prend pour norme haute de LCI 7,9 [29].

4.2.2.2. ECBC

Le reflet de l'infection étant difficilement évaluable par la symptomatologie clinique peu contributive lors d'infections chez l'enfant, nous avons retenu comme critère d'évaluation les examens bactériologiques des sécrétions respiratoires. Il n'a pas été retenu de quantification bactérienne comme seuil de positivité pour les ECBC. Des études ont démontré que la concentration de germes n'était pas associée à la gravité de l'infection, mais que la présence ou l'absence du germe signait celle-ci [30]. De plus, il est connu qu'il existe une grande variabilité de techniques et de dilutions entre les différents laboratoires, rendant le seuil de positivité des ECBC très hétérogène. En plus, les sécrétions respiratoires, quelque soit le mode de recueil, sont un reflet partiel des sécrétions distales bronchiques.

Nous n'avons pas réalisé de lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec endoscopie bronchique car l'examen est invasif et nécessite une anesthésie générale. Des études ont reconnu l'ECBC réalisé sur des sécrétions respiratoires obtenues par expectoration, aspiration ou écouvillonnage pharyngé comme examen de référence compte tenu du coût et de l'agressivité du LBA. L'ECBC est facile d'accès bien qu'ayant une sensibilité et une spécificité modérées [30,31].

L'ECBC reflète l'état infectieux des voies aériennes proximales. Il est démontré que, parfois, l'ECBC ne permet pas de reconnaître une colonisation à PA, bien que celle-ci soit présente. Nous pouvons alors nous interroger, lorsque l'EFR objective une élévation de LCI avec un ECBC normal, sur la nécessité de renouveler l'ECBC ou de pratiquer des explorations complémentaires, afin de diagnostiquer et de traiter au plus tôt les infections bronchiques et prévenir une altération de la fonction respiratoire [32].

L'étude des mesures de LCI n'a pas mis en évidence de résultat discordant en fonction de l'état infectieux, hormis pour un enfant de 6 ans avec un LCI élevé à 10,5, sans aucune infection ou colonisation antérieure à GP, mais avec une hyperréactivité bronchique marquée. Des études récentes ont observé les variations de LCI au cours de l'asthme et démontré que celui-ci était plus élevé dans cette population [33].

Un certain nombre d'enfants de la cohorte présentent une hyperactivité bronchique, mais sans élévation de LCI.

Les germes retenus comme pathogènes sont ceux décrits dans la littérature comme altérant la fonction respiratoire des patients CF [34,35]. Les SAMS et HI n'ont de ce fait pas été retenus comme germes « pathogènes ». Nous avons également considéré les infections virales mais n'avons pas eu de grippe ou autres virus saisonniers objectivés lors de l'année d'étude. Nous avons en revanche suivi une patiente avec une primo-infection à Epstein-Barr Virus (EBV) pour laquelle il été observé une nette élévation du LCI de façon transitoire au moment de l'infection, suggérant l'impact important de ce virus sur les voies aériennes [36].

Le taux d'anticorps anti-pyocyaniques a également été mis en corrélation avec la mesure de LCI sans résultat significatif de par sa trop grande variabilité.

4.3. Perspectives

La mesure du LCI a déjà été utilisée comme critère d'évaluation de certaines études dans la mucoviscidose. Il a permis d'évaluer l'efficacité de plusieurs thérapies : les aérosols de sérum salé hypertonique, des antibiothérapies [37,38]. Le LCI a également été utilisé afin d'évaluer le retentissement de l'ABPA sur la fonction respiratoire des enfants CF [39]. Trois enfants de la cohorte étaient en cours de traitement pour une ABPA avec une moyenne de LCI haut à 9,3, mais également infectés à certains germes pathogènes. Nous n'avons pas évalué l'évolution de leur LCI au cours du traitement de l'ABPA et ne pouvons pas conclure que la cause de l'élévation de LCI soit due à l'infection à germe pathogène, ou à l'ABPA voire à l'association de ces deux facteurs.

Le LCI pourrait être utilisé pour évaluer la réponse aux nouvelles thérapies comme l'Ivacaftor®, traitement potentiateur sélectif de la protéine CFTR réservé aux patients porteurs de la mutation CFTR G551D. Deux patients de la cohorte sont traités par Ivacaftor®. Aucun des deux n'avait eu de mesure du LCI avant le début du traitement,

mais leur LCI est très bas, présageant d'une amélioration de la fonction respiratoire, comme il est décrit dans l'étude de Davies *et al* [40].

Dans la littérature, le nombre d'études concernant le LCI est abondant dans la mucoviscidose, avec un développement plus récemment sur le LCI dans d'autres pathologies comme l'hyperactivité bronchique ou les maladies bronchectasiantes [41].

Les résultats de notre étude suggèrent, comme les autres études citées, que la mesure du LCI est un paramètre prometteur. Il pourrait être utile dans le suivi de la mucoviscidose, de manière annuelle ou biannuelle, pour mieux apprécier l'évolution de l'atteinte respiratoire, en association avec les examens microbiologiques et l'EFR, ou plus fréquemment pour juger de l'efficacité de traitements antibiotiques, anti-inflammatoires…

Peu d'études prospectives sur une cohorte pédiatrique d'enfants CF aussi importante se sont portées sur l'évaluation de ce nouveau paramètre pour apporter des informations sur le statut infectieux de ces patients.

L'utilisation du LCI, dans une population plus jeune serait utile afin d'adapter très précocement une thérapeutique plus ciblée et de permettre de mieux définir une fréquence de surveillance de l'imagerie telle que la tomodensitométrie thoracique.

Ces résultats sont encourageants quant au bon usage du LCI, qui devrait prendre une part importante dans le suivi systématique des patients CF. Il serait nécessaire de faire une étude de suivi plus longue, afin de mieux objectiver l'altération de la fonction pulmonaire en corrélation avec l'élévation du LCI. Une étude de plus grande envergure multicentrique nationale, prenant en compte des critères radiologiques TDM et cliniques associés au LCI, va débuter prochainement et permettra d'apporter des réponses complémentaires.

5. Conclusion

L'indice de clairance pulmonaire est un test prometteur pour le suivi des enfants atteints de mucoviscidose.

Notre étude a démontré que son élévation est corrélée de façon significative avec les infections bronchiques à *Pseudomonas aeruginosa* et à autres germes pathogènes chez ces enfants.

Des études prospectives multicentriques sur une période plus longue permettraient d'appuyer ces résultats et d'en faire un test de référence pour l'évaluation respiratoire de ces patients, en association avec le développement de nouvelles données de l'imagerie dont l'imagerie par résonance magnétique.

6. Bibliographie

1 Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2012. 2014.

2 Mehta G, Macek M, Mehta A, *et al.* Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 2010;**9**:S5–S21.

3 Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, *et al.* Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early cf lung disease. *Respir Med* 2010;**104**:1834–42.

4 Brody AS, Klein JS, Molina PL, *et al.* High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: Distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr* 2004;**145**:32–38.

5 Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;**22**:972–979.

6 Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, *et al.* Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2008;**63**:135–140.

7 Aurora P, Gustafsson P, Bush A, *et al.* Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;**59**:1068–1073.

8 Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, *et al.* Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J* 2013;**41**:507–522.

9 Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**:1041–1049.

10 Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009;**54**:595–605.

11 Bui S, Boisserie-Lacroix V, Ceccato F, *et al.* [Pulmonary inflammation in cystic fibrosis]. *Arch Pédiatrie Fr* 2012;**19 Suppl 1**:S8–12.

12 Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;**23**:5–27.

13 Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev* 2011;**12**:264–270.

14 Jensen R, Stanojevic S, Gibney K, *et al.* Multiple Breath Nitrogen Washout: A Feasible Alternative to Mass Spectrometry. *PLoS ONE* 2013;**8**:e56868.

15 Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, *et al.* Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;**358**:1964–1965.

16 Gustafsson PM, Jong PAD, Tiddens H a. WM, *et al.* Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax* 2008;**63**:129–134.

17 Stocks J, Thia LP, Sonnappa S. Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;**18**:602–608.

18 Aurora P, Stanojevic S, Wade A, *et al.* Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:752–758.

19 Singer F, Houltz B, Latzin P, *et al.* A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. *PloS One* 2012;**7**:e36083.

20 Aurora P, Kozlowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;**148**:125–139.

21 Lum S, Stocks J, Stanojevic S, *et al.* Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity. *Eur Respir J* 2013;**41**:1371–7.

22 Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;**26**:319–338.

23 Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2011;**10**:298–306.

24 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;**44**:837–45.

25 Aurora P, Bush A, Gustafsson P, *et al.* Multiple-Breath Washout as a Marker of Lung Disease in Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**:249–256.

26 Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, *et al.* Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;**185**:862–873.

27 Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, *et al.* Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax* Published Online First: 10 September 2013.

28 Horsley AR, Davies JC, Gray RD, *et al.* Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax* 2013;**68**:532–539.

29 Kent L, Reix P, Innes JA, *et al.* Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2014;**13**:123–138.

30 Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, *et al.* Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;**28**:321–328.

31 Avital A, Uwyyed K, Picard E, *et al.* Sensitivity and specificity of oropharyngeal suction versus bronchoalveolar lavage in identifying respiratory tract pathogens in children with chronic pulmonary infection. *Pediatr Pulmonol* 1995;**20**:40–43.

32 Burns JL, Gibson RL, McNamara S, *et al.* Longitudinal Assessment of Pseudomonas aeruginosa in Young Children with Cystic Fibrosis. *J Infect Dis* 2001;**183**:444–452.

33 Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, *et al.* Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009;**64**:33–37.

34 Hansen CR. Stenotrophomonas maltophilia: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. *Curr Opin Pulm Med* 2012;**18**:628–631.

35 Wolter DJ, Emerson JC, McNamara S, *et al.* Staphylococcus aureus small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;**57**:384–391.

36 Winnie GB, Cowan RG. Association of Epstein-Barr virus infection and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:722–726.

37 Amin R, Subbarao P, Jabar A, *et al.* Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax* 2010;**65**:379–383.

38 Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, *et al.* Lung Clearance Index as an Outcome Measure for Clinical Trials in Young Children with Cystic Fibrosis. A Pilot Study Using Inhaled Hypertonic Saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;**188**:456–460.

39 Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, *et al.* Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:1211–1220.

40 Davies J, Sheridan H, Bell N, *et al.* Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;**1**:630–638.

41 Rowan SA, Bradley JM, Bradbury I, *et al.* Lung clearance index is a repeatable and sensitive indicator of radiological changes in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**189**:586–592.

VU

NANCY, le **23 septembre 2014**

Le Président de Thèse

Professeur C. SCHWEITZER

NANCY, le **24 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6688

NANCY, le 02/10/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : L'indice de clairance pulmonaire (LCI) évalue l'inhomogénéité de ventilation des voies aériennes distales précoce chez les enfants atteints de mucoviscidose. L'objectif de cette étude est de démontrer que l'élévation du LCI peut être associée à une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ou à un autre germe pathogène (GP) chez les enfants ayant une mucoviscidose.

Méthode : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique sur l'année 2013 chez 101 patients âgés de 4 à 20 ans suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique de Nancy. Ils devaient réaliser une épreuve fonctionnelle respiratoire comportant une mesure de LCI et une spirométrie. Ces données étaient comparées aux données de l'examen cytobactériologique des sécrétions respiratoires (ECBC). La population était divisée en un groupe ECBC avec GP opposé à un groupe ECBC sans GP, puis un groupe avec ECBC avec PA opposé à un groupe ECBC sans PA.

Résultats : Sur les 101 patients, 41 ont effectué une visite et 60 deux visites. 24 sur 161 ECBC positifs à PA étaient corrélés à un LCI de 8,4 contre 6,6 pour ECBC sans PA ($p<0,0001$), soit après analyse multivariée pour un LCI>7,56 un OR=3,6 (95% IC 1,4 à 9,4 $p=0,0098$). 41 sur 161 ECBC positifs à GP étaient corrélés à un LCI à 8,8 contre 6,3 pour ECBC sans GP ($p<0,0001$) soit après analyse multivariée pour un LCI>7,56 un OR=9,9 (95% IC 3,9 à 25 $p<0,0001$).

Conclusion : L'élévation du LCI est corrélée avec les infections bronchiques à PA et à autre germe pathogène chez les enfants atteints de mucoviscidose. Le LCI pourrait être un paramètre prometteur pour le suivi de ces patients.

Lung Clearance Index in cystic fibrosis in childhood: relevance for monitoring of bronchial infections.

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS CLEFS : mucoviscidose, indice de clairance pulmonaire, infection, Pseudomonas Aeruginosa, enfant

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex