



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
2016

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Par

Stéphanie METCHE

Le 28 Juin 2016

**Etude des facteurs de risque d'acquisition précoce à
Pseudomonas aeruginosa dans les sécrétions respiratoires
des enfants atteints de mucoviscidose**

Examineurs de la thèse :

M. Cyril Schweitzer	Professeur	Président
M. François Chabot	Professeur	Juge
M. Bruno Leheup	Professeur	Juge
Mme Jocelyne Derelle	Docteur	Directrice, Juge
M. Alexandre Rivier	Docteur	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

1^{er} avril 2016

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

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

Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - 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
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

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

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
Professeur Jean-Claude MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeure Annick BARBAUD - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERRIOD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER - Docteure Françoise TOUATI

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétiq

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON - Docteure Sophie SIEGRIST

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (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

À notre maître et président de Jury,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer

Professeur de pédiatrie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir transmis votre savoir en pneumologie infantile au cours de notre internat. Grâce à vous, nous avons pu acquérir une expérience professionnelle. Ce fût un honneur de bénéficier de votre enseignement en physiopathologie respiratoire et d'avoir partagé votre très grande expérience au cours des 6 mois passés à vos côtés en consultation de pneumopédiatrie. (en écoutant des chants de Noël Australien et des Contes de fées parfois !)

Nous sommes reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à mener au mieux notre projet professionnel et de toutes les opportunités professionnelles que vous nous avez offertes.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

À notre maître et membre du Jury,

Monsieur le Professeur François Chabot

Professeur de pneumologie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

Nous vous remercions d'avoir accepté notre semestre en hors-filière dans votre service et de nous avoir transmis un enseignement clinique et théorique de qualité en pneumologie.

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

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance

À notre maître et membre du Jury,

Monsieur le Professeur Bruno Leheup

Professeur de génétique,

Officier des Palmes Académiques

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous vous remercions pour vos riches enseignements en pédiatrie et en génétique depuis notre premier jour en PCEM1.

Nous sommes honorée d'avoir pu travailler dans votre service pendant notre internat.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À notre juge et directrice de thèse,

Madame le Docteur Jocelyne Derelle

Docteur en pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer ce travail et d'avoir accepté de diriger cette thèse, qui marque la dernière d'une très longue liste. Nous en sommes très émue et espérons vous rendre fière.

Nous vous remercions d'avoir à cœur de nous transmettre votre immense savoir en pneumologie infantile et de nous avoir contaminé par la plus jolie des spécialités.

Être à vos côtés en consultation de pneumopédiatrie et au CRCM a été magique, rempli de rires, d'émotions, de fée clochette, de frites, des meilleurs chocolats de la Saint Nicolas, de bonhomme de neige et de virées parisiennes.

Nous avons été très touché par votre patience et votre écoute auprès des petits patients et de leur famille. Merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

Veillez trouver l'expression de notre sincère gratitude pour votre disponibilité et votre bienveillance.

À notre juge,

Monsieur le Docteur Alexandre Rivier

Docteur en pharmacie

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

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail, de votre disponibilité et de nous avoir fait découvrir votre univers professionnel.

Nous vous remercions de nous avoir présenté Monique Guillasso qui fût d'une aide très précieuse dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements.

À David, mon prince charmant,

Il était une fois ...

Parce que tu es là chaque jour à mes côtés depuis un peu plus de 7 ans et que tu m'apportes toujours plus de bonheur en paillettes multicolores à collectionner.

Parce qu'en plus d'être mon meilleur ami, tu es ma moitié, l'homme de ma vie.

Tu m'as toujours poussée vers le haut, à réaliser mes rêves et soutenue dans tous mes projets personnels et professionnels malgré de nombreux sacrifices et des moments difficiles que nous avons réussi à surmonter ensemble.

Je suis heureuse et fière de partager ta vie.

Je t'aime

À ma famille,

À mes grands-parents maternels, Papy et Mamy, merci de m'avoir chérie de tout votre cœur, de toujours avoir été présents, de m'avoir épaulée à chaque étape. Je n'ai pas assez de mots pour vous remercier de tout cet amour que vous m'avez donné. Vous m'avez transmis les valeurs du travail mais surtout de la famille et de mes racines à Prague. Grâce à vous j'ai grandi dans la maison du bonheur, merci pour les constructions de cabanes, les crêpes au nutella, les câlins, les partitions de piano, les danses improvisées, de m'avoir donné la part de galette avec la fève pour que je sois la reine, les histoires au coin du feu, les sauts dans les flaques, les rires aux éclats, les rêves... Je vous dédie ce travail, en espérant vous rendre fière.

À Maman, pour tout l'amour et le soutien inconditionnel que tu m'as apporté tout au long des étapes de ma vie. Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et les sacrifices, c'est grâce à toi si j'en suis arrivée là. Cette journée marque l'aboutissement de ces 10 années de travail, j'espère te rendre fière.

À Papa, parce que tu m'as transmis les valeurs du travail, de la rigueur et de l'ambition. Tu m'as toujours soutenue et aidée à reprendre confiance en moi lorsque j'en avais besoin. Merci à Anne et Caroline pour leur joie de vivre et leur présence. En espérant vous rendre fière.

À mes grands-parents paternels, à papy Maurice, tu as su me montrer le droit chemin depuis toute petite. À mamy Linette, partie trop tôt, tu es avec moi.

À mes frères et sœurs, à Christopher, Sophie et Claire, parce que nous sommes très unis. Merci pour tout les souvenirs que nous nous sommes construits ensemble aussi drôles les uns que les autres, pour tout ces moments de complicité et pour votre présence dans les moments plus durs.

À mes beaux-parents, vous êtes toujours à nos côtés pour nous soutenir dans tous nos projets et nous pousser à réaliser nos rêves. Vous êtes remplis de tendresse et d'amour à notre égard. Merci pour tout.

À Cécilia, ma petite belle-sœur en or rose, je n'aurai pas rêvé mieux. Parce que tu comptes beaucoup pour moi.

À ma marraine, pour ton œil bienveillant et de m'avoir jeté le sort du bonheur sur mon couffin à la naissance.

À Clochette, notre bébé chat, parce que tu nous apportes beaucoup de bonheur, de chaleur, de tendresse et de poils partout ! « Mais si tu nous apprivoises, nous aurons besoin l'un de l'autre. Tu seras pour nous unique au monde. Nous serons pour toi unique au monde.

A mes amis,

À Sarah et Nico, pour nos soirées, nos dimanche midi, nos anniversaires et Noël ensemble. On est toujours là l'un pour l'autre dans les moments importants de nos vies ; en espérant pouvoir compléter l'album photo de nos souvenirs encore de nombreuses années.

À Anaïs, ma princesse en sucre d'orge, te rencontrer à Mercy fût la plus belle des surprises pailletées, tu es devenue une véritable amie remplie de folie que l'on partage. Avalanche de bisous étoilés.

Aux Ptit's Loups que j'adore,

À Karen, notre duo est un coup de foudre amical magique kaka et smecta plein de fou-rires, je ne sais comment te remercier pour ta façon de prendre soin de moi et ta présence n'importe où n'importe quand.

À Arnaud et Mathilde, les pédiatres amoureux, pour votre fidélité et votre joie de vivre étincelante.

À Nico, mon DuponT, merci d'avoir toujours crû en moi alors que je n'étais qu'une toute petite pico interne, pour ton soutien et ton oreille attentive à toi et à Lucky, pour ta dupondité.

À Sabine, ma Sab, tu es une « meuf » géniale et remplie de peps.

À Céline, ma piou, pour tout les bons souvenirs passés à Bel Air et ensuite.

À Perrine et Fabrice, pour tous les bons moments passés en votre compagnie, je suis heureuse d'avoir été votre cupidon. Ma goudou, à nos vacances entre filles dans les calanques avec les sauterelles, à notre amitié précieuse.

Aux Mignons, à Maud alias Maudinette, Jérémy alias le sushi, Cécile alias Pingoo, Agathe alias Gagathe, maman Lulu et bébé Lulu, sans vous le 1^{er} étage n'aurait pas été aussi agréable. Merci pour les pauses café en dégustant les fondants au chocolat de Lulu et les folies pour encore de nombreuses aventures ensemble.

À Oriane, mon choufleur, il est loin le temps où tu étais ma voisine de classe en 6^{ème}, nous avons tout fait ensemble pour devenir docteur, en passant par des soirées Bob l'éponge (chuutt), des bouts de tapis cachés, des miracles anglais, merci à toute ta famille pour tout ces bons moments partagés depuis maintenant 17 ans.

À Morgane et Alex, vous avez pris le soin de me chouchouter à chacune de mes virées parisiennes, je suis chanceuse de vous avoir comme amis.

À mes cointernes de promo, à Isabelle J, Maëlle, Anne, Tara, Aurélie, Clémence et Isabelle M, notre promotion est remplie d'amitié, je vous souhaite de beaux projets pour la suite.

À Alex et Samir, à notre externat et ECN ensemble!

À Nico, Laurent « alias le tonton de minibaboun », Ghis, Manon, Claire et Julien, la super team.

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

Au Docteur Aurélie Tatopoulos, merci pour ta disponibilité et ton sourire. J'ai beaucoup appris à tes côtés.

Au Docteur Sébastien Kiefer, merci pour les 6 mois passés en consultation avec toi et ta gentillesse. Vous êtes devenus avec ta merveilleuse femme Arielle de véritables amis, je suis une nounou comblée avec la princesse Lélé et le petit prince Xouxou. Je vous remercie tous les deux d'avoir été présents, de m'avoir aidée, encouragée et conseillée.

Au Docteur Laurianne Coutier, merci pour ton aide et ta disponibilité pour la réalisation de mon mémoire. Merci d'avoir à cœur de transmettre aux internes de pédiatrie un enseignement de physiopathologie respiratoire de qualité.

Au Docteur Aurore Blondé, depuis notre rencontre aux universités de pneumopédiatrie à Paris, nous avons en commun de partager la même passion pour cette spécialité. Merci beaucoup pour ton soutien et ta bonne humeur.

À Monique Guillasso, merci pour ton aide précieuse quant à l'élaboration et au remplissage des questionnaires.

À toute l'équipe du CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy, Monique, Béatrice, Virginie, Marie-Christine, Adrien, Elodie, Elisabeth, Amandine, Floriane, Isabelle et Sandrine.

Aux secrétaires du service de médecine infantile, Nadine, Audrey et Aurélie pour votre gentillesse et votre gaieté.

Au Docteur Isabelle Clerc-Urmès, pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude.

À Air Lorraine et à Météo France.

À 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,

À l'équipe de PMI, Cécile et Betty, ainsi qu'à toutes les puéricultrices.

Aux équipes médicales et paramédicales de Thionville.

Aux équipes médicales et paramédicales de Mercy, merci au Dr Billaud j'ai beaucoup apprécié mon semestre dans votre service où j'ai énormément appris et progressé en pédiatrie, ainsi qu'aux Dr Werts, Dr Watelet, Dr Ferry et Dr Hubert pour votre dynamisme et votre joie de vivre.

À l'équipe d'onco-hématologie, au Dr Contet tu es un modèle pour moi.

Aux équipes médicales et paramédicales de la maternité régionale de Nancy, pour votre rigueur et votre formation.

À l'équipe du 1^{er} étage, à Amélie, à Gaëlle, à Julie, vous avez été des assistantes super, j'espère être à votre hauteur.

Au Docteur Laurent Coffinet.

À l'équipe d'allergologie, à Amandine, à Pascale, merci pour votre accueil les lundi.

À toute l'équipe de la réanimation pédiatrique, aux Dr Girard, Dr Maria, Dr Barbier, Dr Letacon et Dr Linder, merci pour ce dernier stage chez les enfants riche en émotions, très formateur tant sur le plan humain que médical. Pour mon baptême de l'air en hélicoptère Nancy-Paris.

À l'équipe de pneumologie adulte, au Professeur Chaouat, au Dr Gomez, au Dr Huet, au Dr Perrin, à Bruno, Léa, Matthieu, Simon, Vincent, Laura et Pauline, merci pour votre accueil chaleureux, ce stage ne serait pas pareil sans vous.

À Carole et Pauline, mes coupines du DIU de pneumopédiatrie.

À tout mes cointernes rencontrés pendant mon internat.

SERMENT

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

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

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

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

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

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION	22
1.1. Rappels de physiopathologie	22
1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : définition et traitement de la primocolonisation/primoinfection à PA	24
1.3. Connaissances actuelles, facteurs de risque d'acquisition de PA et mode de transmission de PA	26
1.3.1. Les facteurs de risque	26
1.3.2. Les facteurs protecteurs	27
1.4. Objectifs de l'étude	28
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	29
2.1. Type d'étude	29
2.2. Population	29
2.2.1. Patients exposés (critères d'inclusion/exclusion)	29
2.2.2. Patients non-exposés (critères d'inclusion/exclusion)	30
2.3. Ethique et consentement	30
2.4. Détection de PA : Examen microbiologique des sécrétions respiratoires	31
2.5. Méthodologie et Paramètres étudiés	33
2.6. Questionnaire sur l'environnement domestique et extérieur des patients	35
2.7. Météo France : température et humidité moyenne	36
2.8. La pollution et technique d'analyse des PM ₁₀ et PM _{2,5}	36
2.9. Analyse statistique	39
3. RÉSULTATS	40
3.1. Caractéristiques de la population	40
3.2. Caractéristiques des patients exposés avant l'âge de 2 ans à PA et des patients non exposés précocement à PA	43
3.3. Facteurs associés à une PD précoce à PA	46
3.3.1. Facteurs intrinsèques	46
3.3.2. Facteurs environnementaux	49
3.4. Description de la primo-détection à PA	57
3.5. Description de la prise en charge thérapeutique de la PD à PA	58
3.6. Description de l'évolution du statut à PA	59
4. DISCUSSION	60
4.1. Résultats de l'objectif principal	60
4.2. Résultats de l'objectif secondaire	65
4.3. Limites de l'étude	65
4.3.1 Méthodologie	65
4.3.2 Technique	67
4.4. Prévention : Hygiène et éducation thérapeutique	68
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	70
6. Bibliographie	72
7. Annexes : 1) Questionnaire environnemental	77
2) Réglementation concernant la pollution	79
3) Prévention : Hygiène et éducation thérapeutique	80

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Physiopathologie de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose

Figure 2 : *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 3 : Colonies de PA sur gel d'Agar

Figure 4 : PA fluorescent (pigment pyoverdine) sous les lampes UV

Figure 5 : PA produisant le pigment bleu soluble, la pyocyanine

Figure 6 : Diagramme de flux

Figure 7 : Carte des primo détections à PA en Lorraine chez les enfants atteints de mucoviscidose nés entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2015 suivi au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy

Tableau I : Descriptif des caractéristiques patient

Tableau II : Caractéristiques des patients exposés précocement à PA et des non-exposés précocement

Tableau III : Facteurs intrinsèques associés à une PD précoce à PA

Tableau IV : Facteurs extrinsèques associés à une PD précoce à PA

Tableau V : Facteurs météorologiques associés à une PD précoce à PA

Tableau VI : Caractéristiques des patients exposés à PA avant l'âge de 2 ans et ceux non exposés en ce qui concerne la pollution

Tableau VII : Facteurs de pollution associés à une PD précoce à PA

Tableau VIII : Description de la primo-détection à PA selon l'âge

Tableau IX : Description de la prise en charge thérapeutique de la PD à PA

Tableau X : Description de l'évolution du statut à PA

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPA : Aspergillose Broncho-pulmonaire Allergique

CF : *Cystic fibrosis*

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

CFTR-RD : forme frontière du gène CFTR

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMEI : Conseillère Médicale en Environnement Intérieur

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

ECBC : Examen Cytobactériologique des crachats

HI : *Haemophilus influenzae*

IMC : Indice de Masse Corporelle

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

MBL2 : Mannose Binding Lectin 2

OR : Odds Ratio

PA : *Pseudomonas aeruginosa*

PC : Primo-colonisation

PD : Primo-détection

PI : Primo-infection

PM : Particule Matter = matière particulaire

SAMR : *Staphylococcus aureus* méticilline résistant

SAMS : *Staphylococcus aureus* méticilline sensible

TGFB1 : Transforming Growth Factor Beta 1

VEMS : Volume expiré maximal par seconde

1. INTRODUCTION

1.1. Rappels de physiopathologie

La mucoviscidose (*Cystic Fibrosis* : CF) est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives potentiellement graves dès l'enfance dans les populations d'origine caucasienne.

Le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR qui intervient dans la régulation du transport entre autre des ions chlorure au niveau de la membrane cellulaire. Parmi les 2000 mutations identifiées à ce jour, la mutation F508del est la plus fréquente.

L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital (1).

Au niveau respiratoire, son dysfonctionnement provoque une anomalie du transport des ions chlorure et sodium et d'eau à travers la muqueuse épithéliale des voies respiratoires entraînant une déshydratation du mucus et une diminution de la clairance muco-ciliaire responsable d'une obstruction bronchique puis de dilatation des bronches.

La baisse de pH associée, diminue les défenses infectieuses de l'épithélium des voies respiratoires favorisant les infections chroniques bronchiques et les colonisations par des germes pathogènes tels que *Pseudomonas aeruginosa* (PA).

On note également un déséquilibre de la balance inflammatoire avec une mobilisation et une activation des polynucléaires neutrophiles qui libèrent des produits de dégradation dont l'ADN. Celui-ci est responsable de l'augmentation de la viscosité du mucus majorant l'obstruction des voies aériennes. La libération d'oxydants et d'élastase participe à la détérioration des structures pulmonaires (2) (Figure 1).

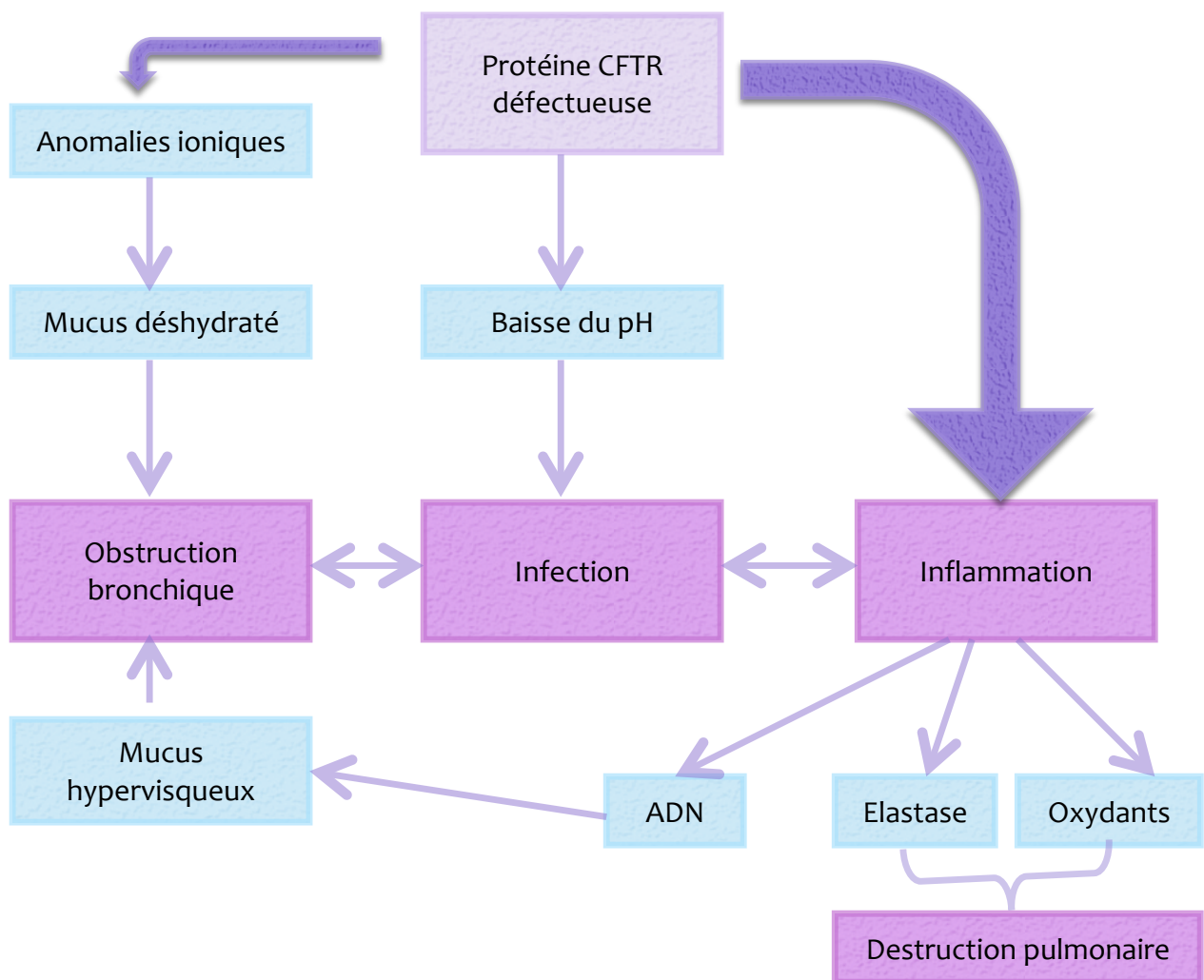


Figure 1 : Physiopathologie de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose

Dans la majorité des cas, c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital du patient. L'altération de la fonction respiratoire est liée en partie aux colonisations bactériennes précoces des deux premières années de vie puis aux multiples infections bactériennes. La primo-détection à PA est une de celle qui marque un tournant décisif dans l'évolution de cette maladie chronique (3).

L'espérance de vie et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose se sont accrues régulièrement ces dernières années grâce aux progrès de la recherche et à la précocité de la prise en charge, notamment depuis la mise en place du dépistage néonatal en France en 2002. L'espérance de vie atteindrait 47 ans pour les enfants nés en 2005, en tenant compte du diagnostic de formes classiques et formes frontières désormais appelées *Cystic Fibrosis Screened Positive Inconclusive Diagnosis* (CFSPID) ou *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-Related Disease* (CFTR-RD) en Europe.

L'année 2013 marque symboliquement la transformation d'une maladie pédiatrique à une maladie d'adulte avec actuellement en France 6275 patients suivis pour mucoviscidose dont 3097 enfants (1).

1.2. *Pseudomonas aeruginosa* : définition et traitement de la primocolonisation/primoinfection à PA

Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique est une bactérie à gram négatif, aérobic stricte et ubiquitaire (Figure 2).



Figure 2 : *Pseudomonas aeruginosa*

Cette bactérie est très répandue dans la nature (sols) et les habitats humides (fleurs, circuit d'eau lavabo, toilettes, etc..). Elle est mobile grâce à un flagelle. Il s'agit d'un pathogène opportuniste dont la transmission interhumaine peut être directe ou indirecte. PA possède de nombreux facteurs de virulence.

Dans la mucoviscidose, la primo-détection (PD) à PA se fait souvent avant l'âge de 3 ans. À cet âge, les souches sont généralement non mucoïdes et sensibles aux antibiotiques (4). C'est à ce moment qu'une éradication au moins transitoire est possible grâce aux antibiotiques (5). À partir du moment où la colonisation devient chronique, PA change de phénotype pour devenir mucoïde et l'éradication devient illusoire (6)(7). En effet, via des phénomènes de *quorum sensing*, PA s'organise en macro colonies au sein d'un biofilm structuré. PA synthétise une matrice d'exopolysaccharides composée d'alginate appelée *slime* (8).

La PD à PA peut se présenter soit comme une primo-colonisation (PC) ou soit comme une primo-infection (PI). La distinction entre les deux formes est théorique mais très difficile à appliquer en pratique.

La PC est définie par la présence de PA dans l'arbre bronchique, sans signe clinique d'infection, étant donné que les paramètres sanguins inflammatoires sont non contributifs dans cette maladie.

L'infection broncho-pulmonaire à PA est l'association d'une PC à PA avec des signes directs (manifestations cliniques ou radiologiques) ou indirects d'infection tels la présence d'anticorps spécifiques.

Les signes cliniques d'exacerbation pulmonaire décrits sont la majoration de la toux, la modification de la couleur et texture des expectorations, la dyspnée, la perte de poids, les hémoptysies, la fatigue et la fièvre rarement.

L'éradication de PA est la disparition, après traitement, de PA précédemment retrouvé sur un prélèvement de sécrétions respiratoires de bonne qualité.

La colonisation est dite chronique si le germe est retrouvé sur au moins 3 prélèvements respiratoires pendant 12 mois consécutifs et dite intermittente si le germe est identifié sur moins de 3 prélèvements respiratoires dans l'année précédente (9)(10).

La présence de PA mucoïde entraîne un déclin de la fonction respiratoire et un surcroît du risque de mortalité (11)(12).

Un diagnostic précoce de la présence de PA dans les voies aériennes inférieures et un traitement efficace débuté le plus rapidement possible permet de prévenir ou du moins retarder le passage à la chronicité (13) (14).

Les *guidelines* Nord-Américaines ne recommandent pas la prescription d'une antibiothérapie en prévention de l'acquisition de PA (15).

L'antibiothérapie précoce est recommandée dès la découverte de PA sur un prélèvement respiratoire mais les modalités d'administration inhalée ou orale, de posologie et de durée sont non consensuelles à ce jour.

Il semblerait que l'antibiothérapie inhalée comme traitement de la PD à PA serait une stratégie suffisante à savoir Tobramycine inhalée à la posologie de 300 mg matin et soir pendant 28 jours, même si elle est controversée (16)(14).

En dépit d'une 1^{ère} éradication efficace de PA dans plus de 90% des cas, la recolonisation à PA reste inévitable après une période variable allant de 2 à 8 ans en moyenne, chez les enfants pour lesquels le premier contact avec PA avait eu lieu avant l'âge de 5 ans (17).

1.3. Connaissances actuelles, facteurs de risque d'acquisition de PA et mode de transmission de PA

1.3.1. Les facteurs de risque

PA peut être transmis entre frères et sœurs (18) et entre patients CF dans les CRCM ou dans les centres de réhabilitation mais cela reste tout de même rare (19).

Cependant, les PA provenant des sécrétions respiratoires analysées lors d'une PD, à l'inverse de celles analysées lors d'une colonisation chronique, sont le plus souvent génétiquement similaires aux PA recueillis dans l'environnement. Ces résultats orientent vers l'existence d'une source PA primitive située dans l'environnement quotidien des patients CF (4)(20).

A ce jour, cette source reste encore inconnue et engendre de nombreux débats.

Une étude a montré que les canalisations d'eau et l'eau du robinet étaient une source potentielle importante de PD à PA. Cette même étude n'a pas retrouvé de différence en terme de taux de présence de PA aux domiciles de patients CF comparativement aux domiciles de témoins non CF. Ceci impliquerait que les PA retrouvés dans les canalisations d'eau seraient à l'origine de la transmission bactérienne des voies respiratoires des patients CF (21).

Dans la littérature, les autres sources potentielles de PA seraient retrouvées dans la salle de bain (robinets, éviers, surfaces, sols, douches et canalisations) (20), le système d'arrosage électrique du jardin (22), les jouets et le savon (23), les bains à remous (24), les brosses à dents (25), les mains des soignants et des patients CF et les canalisations hospitalières ainsi que les équipements de nébulisation (26).

D'autres facteurs extérieurs favoriseraient l'acquisition de PA : la pollution extérieure notamment aux particules fines PM_{2.5} (27), la proximité de l'habitat à une source d'eau (28), le milieu urbain (22), le caractère saisonnier (été et automne) (29) et le climat humide et/ou chaud (30)(31).

Dans une étude précédente, chez des enfants CF plus âgés que ceux de notre étude, Maselli et ses collègues ont identifié comme facteurs de risque d'acquisition de PA : le sexe féminin, le génotype homozygote pour la mutation F508del, l'isolement de *Staphylococcus aureus* sur les sécrétions respiratoires et le nombre de journées d'hospitalisation (32). Kerem et ses collègues ont retrouvé, quelques années plus tôt, l'iléus méconial, l'insuffisance pancréatique et les symptômes gastro-intestinaux comme facteurs de risque (33). Ce sont les mêmes qui sont retrouvés dans les critères de gravité de la CF.

1.3.2. Les facteurs protecteurs

Une étude a décrit comme facteur protecteur d'acquisition de PA l'allergie aux principaux pneumallergènes (34).

La pratique de la natation serait aussi un facteur protecteur d'après Rosenfeld et ses collègues, mais peut être plus par l'activité physique qu'elle engendre que par la fréquentation de la piscine en elle-même (35).

Posséder un chat ou un chien domestique pour un patient CF n'influencerait pas sur le délai de PD à PA, sans prendre en compte les effets en terme de risque allergique, d'ABPA, de polypes naso-sinusiens et de wheezing (36).

Le génotype, en dehors de la mutation F508del et de certains gènes modificateurs, n'aurait qu'un rôle substantiel dans la PD à PA (37).

1.4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer s'il existait des facteurs de risque intrinsèques et environnementaux intérieurs et/ou extérieurs influençant la PD précoce à PA chez les enfants atteints de mucoviscidose, suivis au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy, durant les deux premières années de vie.

L'objectif secondaire était d'identifier les sources potentielles de transmission entraînant des PD à PA dans l'environnement quotidien des patients CF, de déterminer s'il existait des facteurs protecteurs d'acquisition précoce de PA et d'établir des règles d'hygiène à adopter dès le diagnostic de CF suite au dépistage néonatal pour réduire l'exposition domestique des jeunes patients CF à PA et ainsi retarder au plus tard la PD à PA.

2. MATÉRIEL ET METHODE

2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique de type exposés/non exposés réalisée au Centre de Ressource et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) pédiatrique du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2015.

2.2. Population

Les enfants étaient suivis au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy pour CF ou CFTR-RD.

2.2.1. Patients exposés (critères d'inclusion/exclusion)

Nous avons établi une liste des patients ayant eu, au cours de leur suivi, au moins une PC ou une PI à PA précoce, au cours des deux premières années de vie.

Parmi ceux-ci nous avons inclus les patients répondant aux critères suivants :

- avoir un diagnostic de CF classique ou CFTR-RD confirmé, défini par la présence d'au moins une manifestation clinique de CF ou un dépistage néonatal positif (38) et une concentration en chlorure de la sueur ≥ 30 mmol/L en période néonatale ou ≥ 60 mmol/L au-delà de cette période ou deux mutations du gène CFTR ou une différence de potentiel nasal anormale (39)
- être nés entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2013
- avoir ≥ 2 ans au 31 Décembre 2015
- avoir eu une PD à PA avant l'âge de 2 ans, suivie ou non de recolonisations.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les patients de < 2 ans au 31 Décembre 2015
- les patients sans PD à PA avant l'âge de 2 ans
- les patients perdus de vue
- les patients décédés

2.2.2. Patients non-exposés (critères d'inclusion/exclusion)

Les patients non-exposés représentaient le groupe contrôle avec lequel était comparé les données des patients exposés précocement à PA.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- avoir un diagnostic de CF classique ou CFTR-RD confirmé, défini par la présence d'au moins une manifestation clinique de CF ou un dépistage néonatal positif (38) et une concentration en chlorure de la sueur ≥ 30 mmol/L en période néonatale ou ≥ 60 mmol/L au-delà de cette période ou deux mutations du gène CFTR ou une différence de potentiel nasal anormale (39)
- être nés entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2013
- avoir ≥ 2 ans le 31 Décembre 2015
- n'ayant jamais eu de PD précoce à PA avant l'âge de 2 ans
- avec ou sans PD après l'âge de 2 ans

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les patients de < 2 ans au 31 Décembre 2015
- les patients avec primo-détection à PA avant l'âge de 2 ans
- les patients perdus de vue
- les patients décédés

2.3. Éthique et consentement

Une information écrite a été envoyée à tous les parents des enfants inclus dans l'étude.

Un consentement oral des parents et de l'enfant, si celui-ci en était capable, était recueilli au moment de la réalisation du questionnaire environnemental. L'ensemble des parents 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. Nous avons reçu l'accord du comité d'éthique de l'établissement pour la réalisation de cette étude.

Un enregistrement CNIL a été réalisé avec accord quant à l'utilisation des données des patients dans le cadre de tout protocole avec l'approbation du responsable du CRCM. Un tableau de correspondance Nom-Prénom-Date de naissance des enfants et numéro d'anonymat a été établi et gardé sécurisé. Sur les données ensuite recueillies pour l'étude, seul les numéros d'anonymat des enfants ont été utilisés.

2.4. Détection de PA: Examen microbiologique des sécrétions respiratoires

Dans notre étude, la surveillance bactériologique a été réalisée selon la conférence de consensus de la Société Française de Pédiatrie qui recommande une surveillance régulière dès le diagnostic de CF (9).

Cette surveillance repose sur la réalisation de prélèvements respiratoires au rythme d'une fois par mois jusqu'à l'âge de 6 mois, puis tous les 2 mois jusqu'à 1 an. Elle a lieu tous les 3 mois après l'âge de 1 an avec des visites supplémentaires en cas d'événements intercurrents ou de complications.

Différents sites respiratoires peuvent être prélevés pour documenter une PC ou une PI:

- le lavage broncho-alvéolaire (LBA), qui est l'examen de référence (40) , nécessite une anesthésie générale. Par son côté invasif et difficilement reproductible, il est donc réservé aux situations sévères réfractaires à une optimisation du traitement
- l'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) en cas de possibilité d'expectoration
- l'écouvillonnage pharyngé (EP), encadré par un kinésithérapeute. Cette technique était utilisée dans notre étude pour avoir un reflet de la flore bactérienne des voies aériennes inférieures avant l'âge de 2 ans devant l'impossibilité d'obtenir des sécrétions respiratoires sur une expectoration spontanée.

L'EP est le seul examen validé et recommandé par comparaison au LBA (15)(41).

Chez les enfants atteints de mucoviscidose de moins de 5 ans, une étude a montré que la spécificité et la valeur prédictive négative de la culture à PA pour l'EP sont élevées. De ce fait une culture négative de PA permettait d'éliminer toute colonisation ou infection à PA (42). L'aspiration pharyngée est une autre alternative de prélèvement.

Pour détecter PA, les sécrétions respiratoires étaient ensemencées sur un milieu ordinaire type gélose lactosée, une gélose sélective au cétrimide®, qui favorise la pigmentation de PA et sur des milieux King A (pour la pyocyanine) et King B (pour la pyoverdine), qui stimulent la production des pigments du PA entre 37 et 42 degrés Celsius. Les cultures étaient ensuite examinées après 24, 48 et 72 heures. PA était évoqué d'après l'aspect des colonies et la pigmentation verte caractéristique.

La pigmentation résulte de la combinaison de deux pigments : la pyoverdine (jaune-vert) et la pyocyanine (bleu hydrosoluble). PA était identifié par des méthodes phénotypiques (8) (Figures 3 à 5).

Le prélèvement respiratoire était envoyé au laboratoire de bactériologie du CHRU de Nancy. Il était considéré comme positif à PA lorsque l'examen direct ou la culture mettait en évidence PA quelle que soit la concentration.



Figure 3 : Colonies de PA sur gel d'Agar

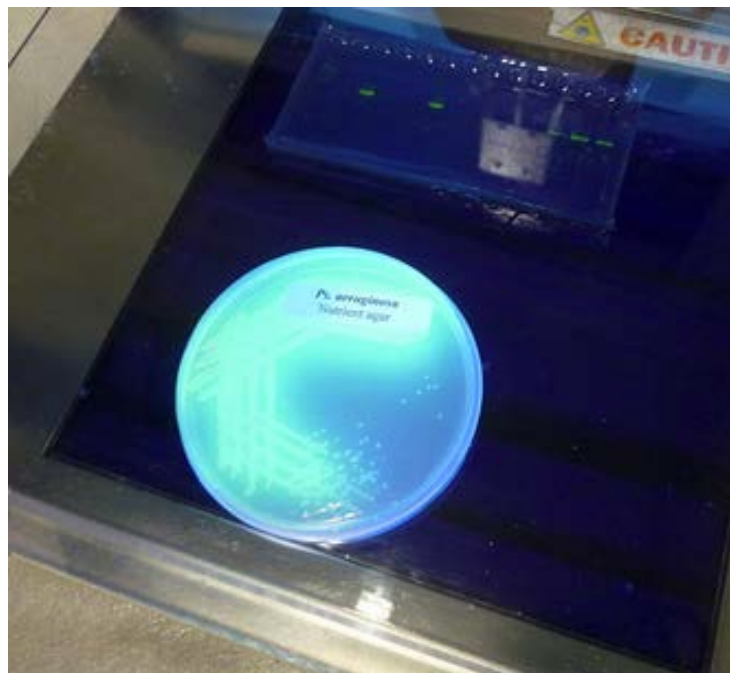


Figure 4 : PA fluorescent (pigment pyoverdine) sous les lampes UV



Figure 5 : PA produisant le pigment bleu soluble, la pyocyanine

2.5. Méthodologie et Paramètres étudiés

Pour chaque patient, leurs caractéristiques étaient collectées dans la base de données nationale de la mucoviscidose du logiciel MucoDoméos, les dossiers médicaux du CHRU, le questionnaire environnemental, la base de données de AIR LORRAINE et de MÉTÉO FRANCE sur une période totale de 2 ans qui allait de la naissance jusqu'aux 2 ans révolus du patient.

Les paramètres étudiés étaient les suivants :

- Intrinsèques: la date de naissance, le sexe, l'âge et le mode de révélation diagnostique de la mucoviscidose, le chlore sudoral au moment du diagnostic, le génotype, le phénotype (insuffisance pancréatique exocrine, insuffisance hépatique, diabète et polypose nasale) et les paramètres anthropométriques.
- Extrinsèques: les cures d'antibiothérapies (per os et intraveineuses), le statut bactériologique dans les sécrétions respiratoires au cours des deux premières années de vie, le questionnaire environnemental (Annexe 1), le climat avec Météo France (température et humidité moyennes) et la pollution avec Air Lorraine (PM₁₀ et PM_{2.5}).

- Pour les patients ayant eu une primo-détection précoce à PA : l'âge au moment de la PD à PA, l'Index de masse corporelle (IMC) au moment de la PD, la saison au moment de la PD, les souches de PA, le traitement de la PD à PA, l'éradication ou non de la PD à PA, l'évolution vers une colonisation intermittente ou chronique à PA.

Le critère de jugement principal était le délai en mois entre la naissance et la PD à PA.

Les critères de jugement secondaires étaient la souche de PA, le traitement de la PD à PA suivi d'une éradication ou non et enfin le passage ou non à la chronicité.

2.6. Questionnaire sur l'environnement des patients

Ce questionnaire était destiné aux parents des enfants suivis pour CF ou CFTR-RD au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy nés entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2013.

En fonction de la personne accompagnante le jour de la consultation, soit la mère, soit le père, ou les 2 parents volontaires répondaient au questionnaire.

Les réponses au questionnaire environnemental étaient collectées par une seule et même personne, une conseillère médicale en environnement intérieur (CMEI).

Il concernait l'environnement respiratoire des patients pendant la période allant de la naissance aux 2 ans révolus de l'enfant.

Les items concernaient :

- Le lieu d'habitation
- L'allaitement maternel
- Les différents contacts avec l'eau (fréquentation de la piscine, jouet de bain, marre, piscine personnelle, arrosage du jardin, reconstitution des biberons, eau de boisson à table, bacs à fleurs)
- Le contact rapproché avec des animaux domestiques
- Les bacs à sable
- Les hospitalisations
- La fratrie
- Le mode de garde
- L'hygiène
- Le tabagisme passif

(Annexe 1)

2.7. Météo France : température et humidité moyenne

Après avoir rempli le formulaire de demande ponctuelle d'informations météorologiques dans le cadre de travaux pour la recherche et avoir reçu l'accord en Juillet 2015 de la part de Météo France pour l'accès temporaire, par l'intermédiaire d'un code confidentiel, au logiciel « Publithèque », espace de commande de données publiques, nous avons pu recueillir les données sur la température et l'humidité des villes ciblées.

Les villes qui nous intéressaient étaient celles où chaque enfant atteint de CF ou CFTR-RD suivis au CRCM pédiatrique de Nancy entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2015 avait vécu durant les deux premières années de vie.

Pour chaque patient, nous avons pris individuellement la période de 2 ans au total débutant l'année de leur naissance (période d'ouverture) pour étudier les paramètres climatologiques voulus. Nous avons ensuite sélectionné la station météorologique de leur ville d'habitat.

En ce qui concerne le paramètre température, nous avons demandé la moyenne mensuelle de la température relative moyenne en degrés Celsius. Pour le paramètre humidité, nous avons demandé la moyenne mensuelle de l'humidité relative en pourcentage.

Nous recevions les données sous forme de tableaux avec pour chaque paramètre climatologique les valeurs moyennes mensuelles des stations et années voulues.

La session s'est fermée le 31 Décembre 2015 (43).

2.8. La pollution et technique d'analyse des PM₁₀ et PM_{2.5}

Les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets indésirables de la pollution extérieure (44). Ils font de nombreuses activités extérieures et ont une fréquence respiratoire de base plus élevée que l'adulte. Chaque jour, un enfant inhale plusieurs centaines de litres d'air en fonction de sa morphologie et de ses activités. Outre l'oxygène et le diazote qui représentent en moyenne 99% de sa composition, cet air contient des polluants d'origine naturelle ou résultant d'activités humaine.

La petite surface pulmonaire, l'immaturation du système immunitaire et l'incapacité à réaliser de façon parfaite une détoxification des polluants pourraient expliquer leur plus grande vulnérabilité respiratoire (27).

Il existerait une fenêtre critique, située en période prénatale et pendant les premiers mois de vie (45), durant laquelle la pollution pourrait influencer de façon négative sur la fonction respiratoire et le développement de maladies respiratoires (46). Le taux moyen d'exposition annuelle aux matières particulaires, $PM_{2.5}$ (47) et PM_{10} (48) est responsable de ces effets néfastes sur le poumon chez les enfants.

Des études chez des enfants CF ont montré que cette exposition était associée à une chute progressive du VEMS, à des exacerbations plus fréquentes (49) et à un risque d'acquisition de PA (27).

Le tabagisme passif chez les enfants CF entraînerait un déclin de la fonction respiratoire (50).

Les particules en suspension ont plus d'effets sur la santé que tout autre polluant. Les principaux composants en sont les sulfates, les nitrates, l'ammonium, le chlorure de sodium, le carbone, les matières minérales et l'eau. Elles se composent d'un mélange de substances organiques et minérales, sous forme solide ou liquide.

Les matières particulaires (PM) désignent les particules en suspension dans l'atmosphère terrestre. Elles sont désormais classées cancérogènes pour l'Homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Les particules les plus nuisibles pour la santé sont celles dont le diamètre aérodynamique n'excède pas $10\ \mu m$ ($\leq PM_{10}$). Les $PM_{2.5}$ sont les particules en suspension dont le diamètre est $< 2,5\ \mu m$, appelées particules fines. Elles peuvent pénétrer et se loger en profondeur dans les voies respiratoires. L'exposition chronique aux particules est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, respiratoires et de cancer du poumon.

Depuis les années 1990, l'épidémiologie documente les impacts des polluants de l'air sur la mortalité et la morbidité dans les jours suivants l'exposition. Elle a également montré que l'exposition chronique à la pollution de l'air contribuait au développement de pathologies chroniques et réduisait l'espérance de vie.

Le programme de surveillance air et santé mené par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) est né de la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie du 30 Décembre 1996. La surveillance s'appuie à ce jour sur un réseau de 19 villes françaises réparties en métropole et dans les départements d'outre-mer.

Les résultats les plus récents montrent que l'effet des particules est plus important en été.

Les mesures de la qualité de l'air communiquent les concentrations moyennes journalières ou annuelles de ces particules PM₁₀ et PM_{2.5} en microgrammes par mètre cube d'air ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Même à faible concentration, la pollution aux petites particules a une incidence sanitaire. En effet, le CIRC n'a identifié aucun seuil au-dessous duquel elle n'affecte en rien la santé. C'est pourquoi il était préconisé dans les lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air une mise à jour mondiale 2005 afin d'œuvrer à limiter au maximum les niveaux de concentration en particules en suspension (Annexe 2).

Nous avons demandé les moyennes annuelles de concentrations en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des matières particulaires PM₁₀ et PM_{2.5} aux réseaux de surveillance de la qualité de l'air des différentes régions : la Lorraine, l'Alsace, la Franche-Comté et la Champagne-Ardenne, afin de trouver la station la plus proche possible du lieu d'habitation et être le plus précis possible.

Chaque région nous a fourni les données de toutes les stations disponibles sur le territoire.

Les données demandées s'étendaient sur une période allant de 1994 à 2015.

Pour chaque patient, nous avons effectué la moyenne des 2 premières années de vie des concentrations en particules en suspension des PM₁₀ en fonction du lieu d'habitation et des PM_{2.5} lorsque cela était réalisable.

Car les PM_{2.5} ne sont mesurés que depuis 2009.

Concernant le principe de mesure des PM₁₀ et PM_{2.5}, il existait deux types de technique : la jauge bêta et la microbalance.

La jauge bêta se compose d'une source Carbone 14 émettrice de rayons bêta mous et d'un détecteur de rayonnements radioactifs : le tube Geiger-Müller. Ce dernier est fixé à une distance donnée en aval du ruban filtrant qui collecte les particules en suspension dans l'air.

La microbalance est réalisée en déposant deux électrodes conductrices de part et d'autre d'un substrat piézoélectrique, le quartz. En déposant un matériau sur une microbalance, l'épaisseur vue par l'onde acoustique confinée dans le substrat est augmentée de l'épaisseur de cette couche et la fréquence de résonance du dispositif est décalée. La sensibilité et sa capacité à mesurer des masses de quelque nanogrammes/cm² viennent des très faibles pertes acoustiques dans le quartz qui confèrent au dispositif un facteur de qualité élevé.

La différence entre les mesures PM₁₀ et PM_{2.5} était due à la tête de prélèvement utilisée. Leurs conceptions et leurs formes, associées à la valeur du débit d'échantillonnage, conditionnaient l'aérodynamique d'entrée et donc le diamètre des particules dans l'appareillage (51).

2.9. Analyse statistique

Pour décrire les données, les moyennes et écarts-types des variables quantitatives et les effectifs et pourcentages des variables qualitatives sont fournis.

Les analyses comparatives des variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher et pour les variables quantitatives à l'aide du test T de Student.

Pour déterminer les facteurs associés à une PD précoce à PA, des analyses de régressions logistiques bivariée puis multivariée ont été effectuées.

Les différences observées étaient considérées comme significatives si $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (Carry, NC, USA) avec le soutien de la plateforme d'aide à la recherche clinique unité ESPRI-BioBase du CHRU.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques de la population

Sur les 158 patients CF ou CFTR-RD âgés de 2 ans à 22 ans, suivis au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2015, nous avons inclus 129 patients (sex ratio = 1) (Figure 6) (Tableau I).

Parmi ces 129 patients, 34 patients avaient eu une PD précoce à PA avant l'âge de 2 ans. Parmi les 95 patients n'ayant pas eu de contact précoce avec PA, 43 patients avaient eu une PD à PA après l'âge de 2 ans. L'âge moyen de la primo-détection à PA était de 47,8 mois (Figure 6) (Tableau I).

Dans notre population, la prévalence de la PD précoce à PA était de 26,4%.

Parmi les 129 patients inclus, 64 étaient de sexe féminin et 65 de sexe masculin. Le diagnostic de CF a été posé à l'âge moyen de 17,5 mois. Pour 46,5% d'entre eux ils étaient homozygotes pour la mutation F508del.

Les caractéristiques de la naissance jusqu'aux deux ans révolus de notre population d'étude sont décrites dans le tableau I.

Les patients exclus étaient ceux âgés de moins de 2 ans au 31 Décembre 2015 (n=12), ceux perdus de vue (n=9), ceux dont les parents avaient refusé de participer à l'étude (n=2) et les 6 patients décédés (Figure 6).

5 familles de patients n'ont pas répondu au questionnaire environnemental. Ces 5 patients n'avaient pas été PD à PA avant l'âge de 2 ans.

Parmi les 43 patients ayant eu une primo-détection à PA après l'âge de 2 ans, un patient a eu une greffe pulmonaire, un patient a été greffé du foie et 2 patients sont actuellement suivis au CRCM adultes du CHRU de Nancy.

Parmi les 52 patients n'ayant eu aucun contact avec PA, un patient a eu une greffe pulmonaire et 4 patients sont suivis désormais au CRCM adultes du CHRU de Nancy (Figure 6).

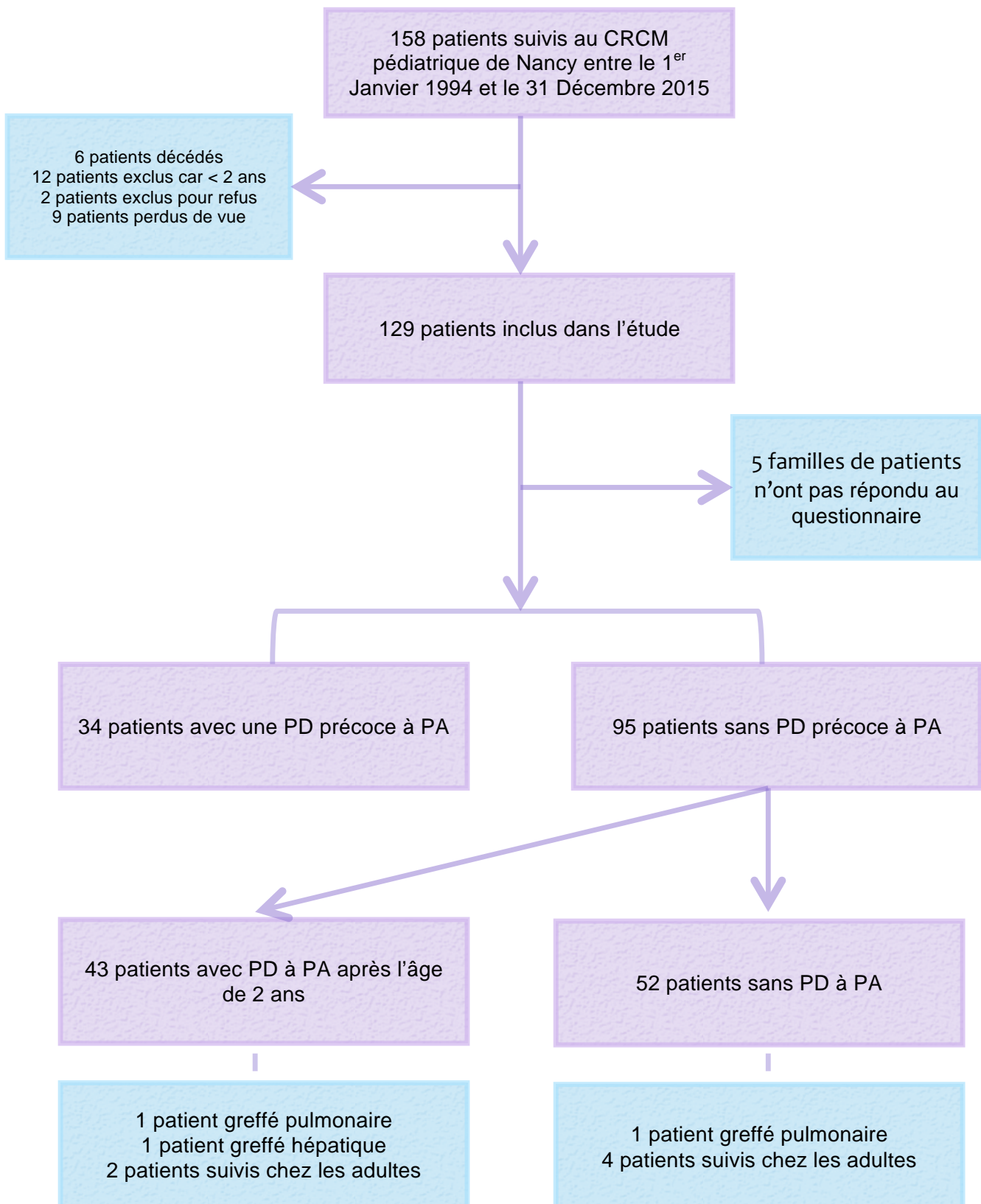


Figure 6 : Diagramme de flux

Tableau I : Descriptif des caractéristiques patient

Total N=129			
	N (effectif)	%/moy	Écart-type
Sexe			
Femme	64	49,6	
Homme	65	50,4	
Age au diagnostic (en mois)	126	17,5	35,1
Poids de naissance (en grammes)	79	3017,4	515,7
Dépistage néonatal	56	43,8	
Iléus méconial	11	8,6	
Chlore sudoral (en mmol/l)	116	92,3	33,6
Génétique			
Mutation F508del homozygote	59	46,5	
CFTR-RD	19	14,8	
Insuffisance pancréatique	103	82,4	
Atteinte hépatique			
Stéatose hépatique	30	23,6	
Atteinte endocrinienne			
Pas de diabète	127	100	
Atteinte ORL			
Polypose nasale	2	1,6	
Statut nutritionnel			
IMC moyen des 2 1ères années de vie (en kg/m2)	84	15,7	1,2
PD précoce à PA	34	26,4	
Age à la PD à PA (en mois)	74	47,8	44,7

3.2. Caractéristiques des patients exposés avant l'âge de 2 ans à PA et des patients non exposés précocement à PA

Parmi les 34 patients exposés à PA avant l'âge de 2 ans, 15 étaient de sexe féminin et 19 de sexe masculin.

Ils étaient significativement plus jeunes au moment du diagnostic de CF (1,5 mois vs 39,5 mois ; $p=0,0017$). Le diagnostic de CF était le plus souvent posé suite au dépistage néonatal de cette affection (58% vs 38,3% ; $p=0,0453$). Le chlore sudoral au diagnostic était plus élevé (104,1 mmol/l vs 88 mmol/l ; $p=0,0222$).

Concernant le mode de révélation de la maladie, la fréquence de l'iléus méconial était plus élevée dans le groupe exposé avant l'âge de 2 ans à PA, mais cette différence était non significative (14,7% vs 6,4% ; $p=0,1597$).

Concernant la génétique, les différences étaient significatives, 61,8% des patients exposés à PA avant l'âge de 2 ans étaient homozygotes pour la mutation F508del (vs 40,9% ; $p=0,0452$) et n'étaient jamais CFTR-RD (0% vs 20,2% ; $p=0,0034$).

Dans le groupe de patients primo-déTECTés à PA avant l'âge de 2 ans, ils avaient tous été diagnostiqués CF avant l'âge de 24 mois.

Parmi les 95 patients non primo-déTECTés précocement à PA, 2 patients avaient un ECBC positif à PA au moment du diagnostic de CF à l'âge de 60 et 108 mois. 43 enfants avaient été en contact avec PA après l'âge de 2 ans et parmi ces 43 primo-déTECTions, 11 patients avaient eu un diagnostic de mucoviscidose après l'âge de 24 mois aux âges de 26 mois (n=2), 30 mois (n=1), 36 mois (n=1), 48 mois (n=1), 60 mois (n= 3), 72 mois (n=1), 84 mois (n=1) et 108 mois (n=1). Pour 3 patients, il y avait des données manquantes quant à la date de diagnostic de CF. Les 29 patients restant ont eu un diagnostic de CF avant l'âge de 24 mois.

En dehors des 2 patients avec un ECBC positif à PA au moment du diagnostic de CF, la PD à PA se faisait à distance du diagnostic de CF.

L'âge moyen lors de la PD dans le groupe exposé précocement à PA était de 12,1 mois vs 78,1 mois pour ceux exposés à PA après l'âge de 2 ans.

Concernant les enfants PD à PA avant l'âge de 2 ans, il était trouvé dans leurs sécrétions respiratoires une quantité de bactéries plus élevée de façon significative (1,8 vs 1,3 ; $p=0,0317$) en particulier pour *Staphylococcus aureus* méticilline sensible (SAMS) (60% vs 33,7% ; $p=0,0177$) et pour *Haemophilus influenzae* (HI) (80% vs 51,6% ; $p=0,0061$) mais aussi pour *Staphylocoque aureus* méticilline résistant (6,7% vs 1,1% ; $p=0,1428$) et *Stenotrophomonas maltophilia* (10% vs 2,1% ; $p=0,0890$) de façon non significative.

Ces patients ont été également plus sujet significativement à des cures d'antibiotiques per os (PO) (81,3% vs 61,6% ; $p=0,0498$) et intraveineuses (IV) (34,4% vs 7,2% ; $p=0,0006$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les autres facteurs de risque d'aggravation de la maladie ; le statut nutritionnel, les atteintes endocrinienne, hépatique et ORL.

Au moment de l'inclusion, les patients du groupe exposés avant l'âge de 2 ans à PA ont 11,4 ans et ceux non exposés précocement à PA ont 12,9 ans.

Le tableau II résume les caractéristiques des patients exposés avant l'âge de 2 ans à PA et des patients non exposés précocement.

Tableau II : Caractéristiques des patients exposés précocement à PA et des non-exposés précocement

Total N=129	Enfants avec PD à PA < 2ans N=34 (26,4%)			Enfants sans PD à PA < 2ans N=95 (73,6%)			P**
	N	%/moy	Écart-type	N	%/moy	Écart-type	
Sexe							0,5498
Femme	15	44,1		49	51,6		
Homme	19	55,9		46	48,4		
Age au diagnostic (en mois)	34	1,5	3,5	92	23,4	39,5	0,0017
Dépistage néonatal	20	58,8		36	38,3		0,0453
Iléus méconial	5	14,7		6	6,4		0,1597
Chlore sudoral (en mmol/l)	31	104,1	33,5	85	88	32,9	0,0222
Génétique							
Mutation F508del homozygote	21	61,8		38	40,9		0,0452
Poids de naissance (en grammes)	20	3030	543,7	59	3013,1	510,6	0,9004
CFTR-RD	0	0		19	20,2		0,0034
Atteinte endocrinienne							
Diabète	34	0		93	0		
Atteinte hépatique							
Stéatose hépatique	9	26,5		21	22,6		0,6437
Atteinte ORL							
Polypose nasale	0	0		2	2,2		1
Statut nutritionnel							
IMC moyen des 2 1ères années (en kg/m2)	29	15,9	1,5	55	15,7	1,1	0,5421

Statut bactériologique							
*Nombre de bactéries présentes	34	1,8	1,2	95	1,3	1,3	0,0317
	18	60		32	33,7		0,0177
*SAMS	24	80		49	51,6		0,0061
*Haemophilus influenzae	2	6,7		1	1,1		0,1428
*SAMR	2	6,7		12	12,6		0,5151
*E.Coli	3	10		12	12,6		1
*Streptocoque pneumoniae	4	13,3		3	3,2		0,0563
*Enterobacter cloacae	3	10		2	2,1		0,0890
*Stenotrophomonas maltophilia							
Cures antibiotiques							
PO	26	81,3		53	61,6		0,0498
IV	11	34,4		6	7,2		0,0006

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

3.3. Facteurs associés à une PD précoce à PA

3.3.1. Facteurs intrinsèques

Les facteurs associés à une PD précoce qui ressortaient dans cette étude concernaient la colonisation bactérienne bronchique durant les 2 premières années de vie des patients avec la présence de SAMS (OR 3 ; IC 1,3-6,9 ; $p=0,0109$) et d'HI (OR 3,8 ; IC 1,4-10 ; $p=0,0044$). Ils seraient des facteurs de risque d'acquisition précoce de PA statistiquement significatif mais aussi en rapport avec une forme avancée de la maladie.

Le nombre de cures d'antibiotiques IV pouvait ressortir comme un facteur de risque de PD précoce à PA de façon significative (OR 6,7 ; IC 2,2-20,3 ; $p=0,0005$). Mais elles sont la conséquence de la colonisation bactérienne bronchique.

A l'inverse, avoir un diagnostic de CF après l'âge de 12 mois serait un facteur protecteur vis à vis de la PD à PA précoce, ce résultat est significatif (OR 0,1 ; IC 0-0,4 ; $p=0,0002$).

Les autres facteurs de risque d'aggravation de la maladie : le statut nutritionnel, les atteintes endocrinienne, hépatique et ORL ne ressortaient pas de façon significatives comme facteurs influençant la PD à PA avant l'âge de 2 ans.

Les facteurs intrinsèques sont décrits dans le tableau III.

Tableau III : Facteurs intrinsèques associés à une PD précoce à PA

	N	PA précoce		Régression bivariée		
		N	%	OR	IC 95%	p
Sexe						0,4548
Femme	64	15	23,4	1		
Homme	65	19	29,2	1,3	0,6-3	
Age au diagnostic en classe (en mois)						0,0002
<3mois	73	27	37	1		
3-12mois	20	6	30	0,7	0,3-2,1	
>12mois	33	1	3	0,1	0-0,4	
Poids de naissance (en grammes)	79	20	25,3	1	1-1	0,8988
Dépistage néonatal	56	20	35,7	2,3	1-5,1	0,0391
Iléus méconial	11	5	45,5	2,5	0,7-8,9	0,1578
Chlore sudoral (mmol/l)	116	31	26,7	1	1-1	0,0187
Génétique						
Mutations F508del homozygote	59	21	35,6	2,3	1-5,2	0,0362
CFTR-RD	19	0	0	0	0	0,0003
Insuffisance pancréatique	103	32	31,1	4,5	1-20,4	0,0218
Atteinte endocrinienne						
Diabète (ne pas avoir de diabète)	127	34	26,8	1		0,6504
Atteinte hépatique						
Stéatose hépatique	30	9	30	1,2	0,5-3	0,6504
Atteinte ORL						
Polypose nasale	2	0	0	0	0	0,2620

Statut nutritionnel						
IMC moyen des 2 1ères années en classe (en kg/m2)						0,0548
<16	96	21	21,9	1		
>16	33	13	39,4	2,3	1-5,4	
Statut bactériologique						
*Nombre de bactéries présentes	129	34	26,4	1,4	1-1,9	0,0325
*SAMS	50	18	36	3	1,3-6,9	0,0109
*Haemophilus influenzae	73	24	32,9	3,8	1,4-10	0,0044
*SAMR	3	2	66,7	6,7	0,6-76,8	0,1129
*E.Coli	14	2	14,3	0,5	0,1-2,3	0,3422
*Streptocoque pneumoniae	15	3	20	0,8	0,2-2,9	0,6938
*Enterobacter cloacae	7	4	57,1	4,7	1-22,4	0,0526
*Stenotrophomonas maltophilia	5	3	60	5,2	0,8-32,5	0,0792
Cures antibiotiques						
PO	79	26	32,9	2,7	1-7,2	0,0373
IV	17	11	64,7	6,7	2,2-20,3	0,0005
Mopral	10	1	10	0,3	0-2,3	0,1718

IC : Intervalle de confiance OR : Odds Ratio

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

3.3.2. Facteurs environnementaux

Les résultats présentés étaient statistiquement non significatifs pour la majorité, seules les valeurs significatives sont signalées.




- **Le lieu d'habitation**

Parmi les 34 patients en contact avec PA avant l'âge de 2 ans, un habitait en Franche-Comté, un en Champagne-Ardenne et les 30 derniers en Lorraine. Il y avait des données manquantes en ce qui concerne les adresses de 2 patients (Figure 7).

Parmi les 95 patients indemnes de tout contact avec PA avant l'âge de 2 ans, un vivait à Nice, 2 en région Parisienne, un en Franche-Comté, 5 en Champagne-Ardenne, un à Bordeaux, un au Luxembourg, un dans le Nord Pas de Calais et 83 en Lorraine. Nous avons 3 données manquantes pour les adresses (Figure 7).

On ne retrouvait pas de différence selon le type de logement : dans une maison (OR 0,6 ; IC 0,3-1,4 ; $p=0,2295$) et le milieu d'habitation urbain (OR 0,8 ; IC 0,3-1,9 ; $p=0,6344$) (Tableau IV).

Légende :

-  Patients avec PD à PA avant l'âge de 2 ans
-  Patients avec PD à PA après l'âge de 2 ans
-  Patients non PD à PA

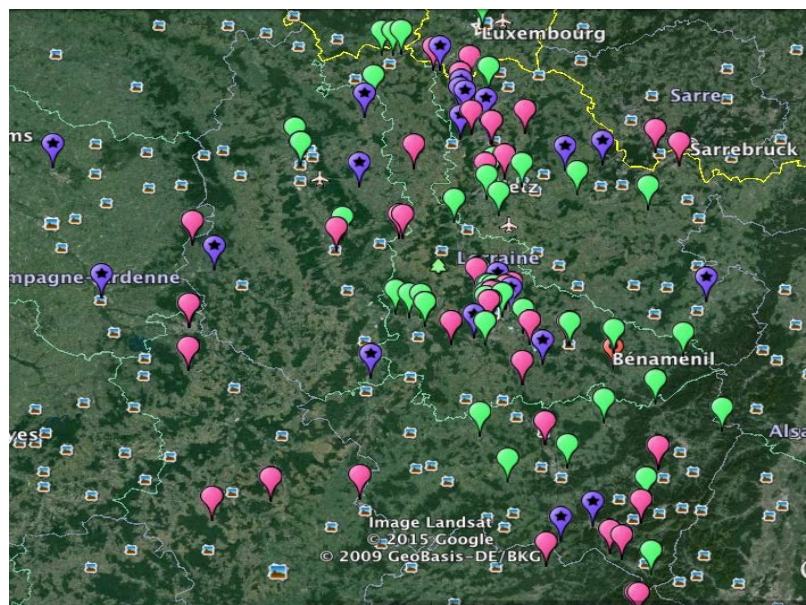


Figure 7 : Répartition géographique des PD à PA en Lorraine des enfants atteints de mucoviscidose nés entre le 1^{er} Janvier 1994 et le 31 Décembre 2015 suivi au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy

- **L'allaitement maternel**

Les patients du groupe exposés avant l'âge de 2 ans ont été moins allaités (45,2% vs 50% ; $p=0,68$). Ceux allaités l'ont été par contre plus longtemps (2,6 mois vs 1,7 mois ; $p=0,2968$).

L'allaitement semblerait être un facteur protecteur vis à vis de la PD précoce à PA (OR 0,8 ; IC 0,4-1,9 ; $p=0,6418$) (Tableau IV).

- **Les différents contacts avec l'eau**

En ce qui concerne la possession de bassin d'eau de toute sorte dans le jardin de la maison : piscine personnelle (12,5% vs 13,3% ; $p=1$), marre (0% vs 8,9% ; $p=0,1092$) et réservoir d'eau de pluie (6,3% vs 5,6% ; $p=1$) il n'y avait pas de différence significative. En régression bivariée aucun facteur ne ressortait comme significatif (Tableau IV).

La fréquentation de la piscine publique était plus importante chez les patients ayant une PD à PA avant l'âge de 2 ans (46,9% vs 41,1% ; $p=0,6780$). Cela semblait être un facteur de risque de PD précoce à PA (OR 1,1 ; IC 0,6-2,8 ; $p=0,5721$) (Tableau IV).

Les patients du groupe PD à PA avant l'âge de 2 ans avaient moins de jouets de bain, la différence était significative (68,8% vs 91,2% ; $p=0,0065$). On retrouvait en régression bivariée le fait d'avoir des jouets de bain dans la petite enfance comme un facteur protecteur de façon significative (OR 0,2 ; IC 0,1-0,6 ; $p=0,0036$) (Tableau IV).

Concernant l'arrosage du jardin, l'arrosage électrique était sensiblement identique dans les 2 groupes (3,1% vs 3,3% ; $p=1$) et pour l'arrosage à l'aide d'un tuyau il y en avait moins dans le groupe de patients ayant eu une PD précoce à PA (18,8% vs 23,1% ; $p=0,8045$). En régression bivariée ces 2 modes d'arrosage ne ressortaient pas significativement comme étant des facteurs de risque d'acquisition précoce de PA (Tableau IV).

La présence de bacs à fleurs au domicile était moindre de façon significative chez les patients du groupe avec une PD à PA précoce (25% vs 53,3% ; $p=0,0071$). Avoir des fleurs au domicile ressortait de façon significative comme être un facteur protecteur (OR 0,3 ; IC 0,1-0,7 ; $p=0,0048$) (Tableau IV).

L'utilisation d'humidificateur était moins marqué dans le groupe ayant une PD à PA précoce (18,8% vs 26,7% ; $p=0,4762$). En régression bivariée, cela semblait être un facteur protecteur (OR 0,6 ; IC 0,2-1,7 ; $p=0,3621$).

Les patients du groupe PD à PA avant l'âge de 2 ans ont été plus en contact avec de la climatisation au domicile (9,4% vs 3,3% ; $p=0,1810$). Cela pouvait tendre à être un facteur de risque de PD précoce à PA en régression bivariée (OR 3 ; IC 0,6-15,9 ; $p=0,1974$) (Tableau IV).

Concernant la reconstitution des biberons, Parmi les 6 familles qui le faisait avec de l'eau du robinet, 6,3% des enfants appartenait au groupe ayant eu une PD à PA précoce vs 4,5% ($p=0,6568$). Parmi les 114 familles qui utilisaient de l'eau en bouteille, 96,9% des enfants étaient ceux ayant eu une PD précoce à PA vs 94,3% ($p=1$). L'utilisation de l'eau du robinet (OR 1,4 ; IC 0,2-8 ; $p=0,7110$) ou de l'eau en bouteille (OR 1,9 ; IC 0,2-16,6 ; $p=0,5516$) pour reconstituer les biberons semblaient être des facteurs de risque (Tableau IV).

En ce qui concerne l'eau de table, le groupe PD précocement à PA buvaient plus d'eau du robinet (40,6% vs 30% ; $p=0,2816$) et moins d'eau en bouteille (75% vs 78,9% ; $p=0,6291$). En régression bivariée, boire de l'eau du robinet (OR 1,6 ; IC 0,7-3,7 ; $p=0,2766$) ressortait comme un facteur de risque et boire de l'eau en bouteille (OR 0,8 ; IC 0,3-2,1 ; $p=0,6520$) comme étant protecteur, ces résultats n'étaient pas significatifs (Tableau IV).

- **Le contact rapproché avec des animaux**

La présence d'animaux domestiques chez le groupe d'enfants PD à PA avant l'âge de 2 ans était moins élevée (50% vs 52,7% ; $p=0,8388$) et la présence d'animaux dans l'environnement proche des enfants était plus élevée (71,9% vs 54,4% ; $p=0,0976$). Si l'on prend la fréquence des contacts avec un chat et un chien au domicile et dans l'environnement proche, les patients ayant une PD à PA avant l'âge de 2 ans étaient plus exposés aux chats (51,6% vs 47,3% ; $p=0,6838$) et également aux chiens (67,7% vs 51,6% ; $p=0,1450$).

Avoir un animal domestique semblait être un facteur protecteur non significatif (OR 0,9 ; IC 0,4-2 ; $p=0,7891$). Être en contact avec des animaux dans l'environnement proche (OR 2,1 ; IC 0,9-5,1 ; $p=0,0802$) des chats (OR 1,2 ; IC 0,5-2,7 ; $p=0,6749$) ou des chiens (OR 2 ; IC 0,8-4,6 ; $p=0,1154$) pouvait être un facteur de risque d'acquisition précoce de PA, cependant cette association n'était pas significative (Tableau IV).

- **Les bacs à sable**

Les patients PD précocement à PA avaient moins joué dans les bacs à sable (40,6% vs 44% ; $p=0,8367$).

Fréquenter les bacs à sable dans la petite enfance semblait être un facteur de protection (OR 0,9 ; IC 0,4-2 ; $p=0,7430$) (Tableau IV).

- **Les hospitalisations**

La fréquence des hospitalisations était plus élevée dans le groupe de patients PD à PA avant l'âge de 2 ans (62,5% vs 54,4% ; $p=0,5344$). Le fait d'avoir été hospitalisé durant les deux premières années de vie apparaissait comme un facteur de risque (OR 1,4 ; IC 0,6-3,2 ; $p=0,4277$) (Tableau IV).

- **La fratrie**

Il y avait moins de fratrie CF dans le groupe de patients ayant été PD à PA avant l'âge de 2 ans (3,1% vs 15,4% ; $p=0,1127$). En régression bivariée, cela ressortait comme un facteur protecteur d'acquisition précoce de PA (OR 0,2 ; IC 0-1,4 ; $p=0,0409$) (Tableau IV).

- **Le mode de garde**

Les enfants PD à PA avant l'âge de 2 ans étaient plus fréquemment gardés au domicile avec une différence à la limite de la significativité (78,1% vs 58,2% ; $p=0,0054$). Ils étaient par ailleurs moins gardés en collectivité : en crèche (6,3% vs 6,6% ; $p=1$) ou chez la nourrice (15,6% vs 30,8% ; $p=0,1098$). Ils étaient moins gardés chez leurs grands-parents (9,4% vs 14,3% ; $p=0,5589$).

Être gardé au domicile ressortait comme un facteur de risque d'acquisition précoce de PA à la limite de la significativité (OR 2,6 ; IC 1-6,5 ; $p=0,0390$) par rapport au mode de garde à la crèche (OR 0,9 ; IC 0,2-4,9 ; $p=0,9458$), chez la nourrice (OR 0,4 ; IC 0,1-1,2 ; $p=0,0840$) et chez les grands-parents (OR 0,6 ; IC 0,2-2,3 ; $p=0,4642$) (Tableau IV).

- **Le tabagisme passif**

Concernant l'exposition au tabac, la fréquence du tabagisme passif intérieur était plus élevée chez les patients PD avant l'âge de 2 ans (9,4% vs 8,9% ; $p=1$), il en était de même en ce qui concerne la fréquence du tabagisme passif extérieur (71,9% vs 64,8% ; $p=0,3923$).

L'exposition passive au tabac durant la petite enfance ressortait comme un facteur de risque de PD à PA précoce; pour le tabagisme passif intérieur (OR 1,1; IC 0,3-4,3; $p=0,9345$) et pour le tabagisme passif extérieur (OR 1,6; IC 0,6-3,7; $p=0,3205$) (Tableau IV).

Tableau IV : Facteurs extrinsèques associés à une PD à PA

	N	PA précoce		Régression bivariée		
		N	%	Odds ratio	IC 95%	p
Lieu d'habitation						
Rural	43	10	23,3	0,8	0,3-1,9	0,6344
Maison	72	16	22,2	0,6	0,3-1,4	0,2295
Allaitement maternel	59	14	23,7	0,8	0,4-1,9	0,6418
Contacts avec l'eau						
Piscine personnelle	16	4	25	0,9	0,3-3,1	0,9041
Marre	8	0	0	0	0-2	0,0244
Réservoir	7	2	28,6	1,1	0,2-6,2	0,8856
Piscine Publique	52	15	28,8	1,1	0,6-2,8	0,5721
Jouets de bain	105	22	21	0,2	0,1-0,6	0,0036
Arrosage jardin électrique	4	1	25	0,9	0,1-9,4	0,9623
Arrosage jardin tuyau	27	6	22,2	0,8	0,3-2,1	0,6066
Bacs à fleurs	56	8	14,3	0,3	0,1-0,7	0,0048
Humidificateur	30	6	20	0,6	0,2-1,7	0,3621
Climatisation	6	3	50	3	0,6-15,9	0,1974
Biberons						
-Eau du robinet	6	2	33,3	1,4	0,2-8	0,7110
-Eau en bouteille	114	31	27,2	1,9	0,2-16,6	0,5516
A table						
-Eau du robinet	40	13	32,5	1,6	0,7-3,7	0,2766
-Eau en bouteille	95	24	25,3	0,8	0,3-2,1	0,6520
Contacts rapprochés avec les animaux						
Domestiques	64	16	25	0,9	0,4-2	0,7891
Environnementaux	72	23	31,9	2,1	0,9-5,1	0,0802
Contact de loin/près avec un chat	59	16	27,1	1,2	0,5-2,7	0,6749
Contact de loin/près avec un chien	68	21	30,9	2	0,8-4,6	0,1154
Bacs à sable	53	13	24,5	0,9	0,4-2	0,7430
Hospitalisations	69	20	29	1,4	0,6-3,2	0,4277
Fratrerie	15	1	6,7	0,2	0-1,4	0,0409

Mode de garde						
Crèche	8	2	25	0,9	0,2-4,9	0,9458
Domicile	78	25	32,1	2,6	1-6,5	0,0390
Nourrice	33	5	15,2	0,4	0,1-1,2	0,0840
Grands-parents	16	3	18,8	0,6	0,2-2,3	0,4642
Tabagisme passif						
Intérieur	11	3	27,3	1,1	0,3-4,3	0,9345
Extérieur	79	23	29,1	1,6	0,6-3,7	0,3205

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

- **La météo**

Le relevé de la température moyenne extérieure (en degrés Celsius) sur les deux premières années de vie des patients pouvait apparaître comme un facteur de risque de la PD précoce à (OR 1,1 ; IC 0,7-1,8 ; p=0,6364).

En ce qui concerne l'humidité moyenne extérieure (en %) sur les deux premières années de vie des patients, nous n'avons retrouvé aucune influence dans un sens comme un autre sur la PD à PA avant l'âge de 2 ans (Tableau V).

- **La pollution**

La distance entre le domicile et la station de pollution était comprise entre 0 et 88 km. Nous avons eu recours pour la majorité aux différentes stations en Lorraine et 11 fois à Belfort pour la Franche-Comté, 1 fois à Reims pour la Champagne-Ardenne et 1 fois à Colmar pour l'Alsace.

En ce qui concerne la pollution, l'exposition moyenne aux PM₁₀ sur les deux premières années de vie des patients était plus importante dans le groupe PD à PA avant l'âge de 2 ans (24,2 µg/m³ vs 23,3 µg/m³ ; p=0,5123) (Tableau VI).

L'étude des PM₁₀ (OR 1 ; IC 1-1,1 ; p=0,5132) et des PM_{2.5} (OR 1,2 ; IC 0,6-2,6 ; p=0,6329) n'a montré aucune différence significative entre les 2 groupes (Tableau VII).

A noter que pour le recueil des PM_{2.5}, beaucoup de données étaient manquantes étant donné que l'analyse des PM_{2.5} ne se fait que depuis 2007 en France.

Tableau V : Facteurs météorologiques associés à une PD précoce à PA

	N	PA précoce		Régression bivariée		
		n	%	Odds ratio	IC 95%	P**
Température (degrès Celcius)	124	32	25,8	1,1	0,7-1,8	0,6364
Humidité (%)	124	32	25,8	1	0,8-1,1	0,5162

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

Tableau VI : Caractéristiques des patients exposés à PA avant l'âge de 2 ans et ceux non exposés en ce qui concerne la pollution

	Total N=129			Enfants sans PD à PA < 2ans N=95 (73,6%)			Enfants avec PD à PA < 2ans N=34 (26,4%)			P**
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
PM10 (µg/m3)	10	23,6	6,8	78	23,3	6,8	31	24,2	6,8	0,5123
	9									

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

Tableau VII : Facteurs de pollution associés à une PD précoce à PA

	N	PA précoce		Régression bivariée		
		N	%	Odds ratio	IC 95%	P
PM₁₀ (µg/m3)	109	31	28,4	1	1-1,1	0,5132
PM_{2.5} (µg/m3)	13	4	30,8	1,2	0,6-2,6	0,6329

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

3.4. Description de la primo-détection à PA

En ce qui concerne le mode de PD, les patients PD avant l'âge de 2 ans étaient significativement plus primo-colonisés (45,5% vs 15% ; p=0,0085) et moins primo-infectés (54,5% vs 85% ; p=0,0085).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le statut mucoïde de PA lors de la PD (3% vs 2,4% ; p=1).

Concernant le statut nutritionnel, l'IMC (kg/m²) lors de la PD était significativement plus élevé chez les patients avec une PD à PA précoce (16,1 vs 15,1 ; p=0,0182).

Pour le statut respiratoire, aucune comparaison n'a été possible étant donné que les patients exposés avant l'âge de 2 ans étaient dans l'incapacité de réaliser une spirométrie. Nous constatons que le VEMS moyen au moment de la PD à PA (en %) des patients exposés à PA après l'âge de 2 ans, lorsque la spirométrie était réalisable est à 83,4% pour les 18 des 43 patients exposés après l'âge de 2 ans à PA (Tableau VIII).

Tableau VIII : Description de la primo-détection à PA selon l'âge

	Total N=77			après 2ans N=43 (55,8%)			avant 2ans N=34 (44,2%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	P**
Primo-colonisation	21	28,8		6	15		15	45,5		0,0085
Primo-infection	52	71,2		34	85		18	54,5		0,0085
Type mucoïde	2	2,7		1	2,4		1	3		1
IMC (en kg/m²)	65	15,6	1,7	37	15,1	1,5	28	16,1	1,8	0,0182
VEMS (en %)	18	83,4	19,7	18	83,4	19,7	0			-

* écart-type

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

3.5. Description de la prise en charge thérapeutique de la PD à PA

Lors de la primo-détection à PA, l'ensemble des patients avait reçu une association d'antibiotiques excepté un patient qui n'a pas été traité mais qui a obtenu une stérilisation de son ECBC lors de sa visite de contrôle 3 mois plus tard. 51 patients soit 73,9%, ont été traités par une association d'une antibiothérapie PO et de nébulisations et 17 patients soit 24,6% ont eu une cure d'antibiothérapie IV nécessitant une hospitalisation.

Les patients traités par antibiothérapie PO et nébulisations ont reçu dans 66,7% une association de Ciprofloxacine et des nébulisations de Colistine et 33,3% ont reçu l'association Ciprofloxacine et nébulisation de Tobramycine. Ceux traités par voie IV ont reçus dans 94,1% une bi-antibiothérapie par Ceftazidime et Tobramycine et dans 5,9% des cas une bi-antibiothérapie par Ceftazidime et Amikacine.

L'ECBC de contrôle après la cure d'antibiotique montrait une éradication de PA obtenue dans 87,5% des cas.

Les patients du groupe exposés avant l'âge de 2 ans à PA obtenaient une stérilisation de l'ECBC de contrôle post cure d'antibiotiques plus fréquemment mais de façon non significative (90,9% vs 80,4% ; $p=0,4938$) (Tableau IX).

Tableau IX : Description de la prise en charge thérapeutique de la PD à PA

	Total N=77			après 2ans N=43 (55,8%)			avant 2ans N=34 (44,2%)			P**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Cure d'antibiothérapie PO en association à des nébulisations										0,1516
Ciflox®+Colimycine®	34	49,3		15	38,5		19	63,3		
Ciflox®+Tobramycine®	17	24,6		10	25,6		7	23,3		
Cure d'antibiothérapie IV										0,1516
Fortum®+Amiklin®	1	1,4		1	2,6		0	0		
Fortum®+Nebcine®	16	23,2		12	30,8		4	13,3		
Abstention thérapeutique	1	1,4		1	2,6		0	0		0,1516
Éradication	63	87,5		33	84,6		30	90,9		0,4938

* écart-type

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

3.6. Description de l'évolution du statut à PA

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'évolution de PA.

Parmi les 77 patients exposés à tout âge à PA, 12 (15,6%) ont évolué vers une colonisation chronique, 36 (46,8%) vers une colonisation intermittente et 6 (7,9%) vers une transformation mucoïde.

Concernant l'évolution vers une transformation mucoïde, les patients PD à PA avant l'âge de 2 ans avaient moins fréquemment d'évolution vers le type mucoïde mais cette différence n'était pas statistiquement significative (5,9% vs 9,5% ; $p=0,6858$) (Tableau X).

Tableau X : Description de l'évolution du statut à PA

	Total N=77			après 2ans N=43 (55,8%)			avant 2ans N=34 (44,2%)			P**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Chronique	12	15,6		7	16,3		5	14,7		1
Intermittent	36	46,8		18	41,9		18	52,9		0,3655
Type										
mucoïde	6	7,9		4	9,5		2	5,9		0,6858

* écart-type

**Test exact de Fisher pour les variables qualitatives, test de Student pour les variables quantitatives

4. DISCUSSION

4.1. Résultats de l'objectif principal

Dans notre étude, la prévalence de la primo-détection précoce à PA était de 26,4% ce qui est élevé par rapport à celle estimée en France à partir des données du registre français de la mucoviscidose (16,6% en 2013) (1).

La prévalence de l'évolution vers une colonisation chronique à PA était à 15,6%, plus élevée que celle estimée dans le Registre Français de la Mucoviscidose (10% en 2013). Il en était de même pour l'évolution de PA en type mucoïde : 7,9% dans notre étude contre 1,9% en 2013 dans le Registre Français de la Mucoviscidose (1).

L'âge moyen de la PD à PA toute population confondue était de 47,8 mois dans notre cohorte ce qui était plus âgé que dans les études, où elle apparaît vers l'âge de 3 ans (4)(8).

En accord avec les données de la littérature où la PD à PA est en général non mucoïde, PA était de type mucoïde au moment de la PD dans 2,7% des cas et la PD s'est présentée sous forme symptomatique c'est à dire de primo-infection dans 71,2% des cas (52). L'éradication de la PD à PA après une cure d'antibiotiques était obtenue dans 87,5% des cas.

L'analyse de tous les critères qui pouvaient intervenir dans la primo-détection à PA a été réalisée à partir d'un recueil de données le plus exhaustif possible.

La répartition fille/garçon dans notre cohorte de patients PD à PA avant l'âge de 2 ans était globalement équilibrée.

Notre étude a mis en évidence que les patients du groupe avec une PD à PA avant l'âge de 2 ans avaient un diagnostic de CF plus précoce (1,5 mois vs 23,4 mois ; $p=0,0017$).

Ils étaient plus souvent diagnostiqués suite au dépistage néonatal (14,7% vs 6,4% ; $p=0,0453$). Le chlore sudoral était plus élevé au diagnostic de CF (104,1 mmol/l vs 88 mmol/l ; $p=0,0222$). Ils étaient plus souvent homozygote pour la mutation F508del (61,8% vs 40,9% ; $p=0,0452$). Après régression bivariée, il est montré qu'avoir un diagnostic de CF après l'âge de 12 mois serait un facteur protecteur (OR 0,1 ; IC 0-0,4 ; $p=0,0002$).

Ces résultats pourraient s'expliquer par une fréquentation plus précoce du milieu hospitalier avec potentiellement un risque plus élevé de contamination par PA par l'intermédiaire des mains des soignants, les canalisations d'eau et les équipements aérosols de l'hôpital (26) et de transmissions inter-patients CF (19). L'article de Farrell et *al.* a démontré que les enfants diagnostiqués CF à la naissance avait, à l'âge de 10 ans, une évolution respiratoire avec une PD à PA plus précoce que les enfants diagnostiqués CF à l'âge moyen de 24 mois (53).

Hayes et al. ont montré dans leur étude en 2010 que les patients CF suivis dans une clinique récente avec des règles d'hygiène strictes, avaient un temps médian d'acquisition de PA plus long que dans une ancienne clinique (5 ans vs 1,7 ans ; $p < 0,001$) (54).

L'hypothèse d'un phénotype moins sévère chez les enfants diagnostiqués après l'âge de 12 mois pourrait aussi expliquer ces résultats.

Il n'y a actuellement aucune étude qui se soit intéressée à rechercher et à démontrer une éventuelle relation entre le taux de chlore sudoral au diagnostic de CF et l'acquisition de PA ou la sévérité de la maladie.

Les patients avaient une quantité de bactéries plus élevée dans les sécrétions respiratoires (1,8 vs 1,3 ; $p = 0,0317$), de SAMS (60% vs 33,7% ; $p = 0,0177$) et d'*Haemophilus influenzae* (80% vs 51,6% ; $p = 0,0061$). Après régression bivariée, il apparaissait que la présence de SAMS (OR 3 ; IC 1,3-6,9 ; $p = 0,0109$) et d'HI (OR 3,8 ; IC 1,4-10 ; $p = 0,0044$) étaient des facteurs de risque d'acquisition précoce du PA statistiquement significatif. Cette colonisation est aussi en relation avec la sévérité de la maladie.

Le nombre de cures antibiotiques PO (81,3% vs 61,6% ; $p = 0,0498$) et IV (34,4% vs 7,2% ; $p = 0,0006$) était plus élevé et après régression bivariée, les cures d'antibiotiques IV ressortent comme un facteur de risque de PD précoce à PA de façon significative (OR 6,7 ; IC 2,2-20,3 ; $p = 0,0005$). Les cures antibiotiques réalisées avant l'âge de 2 ans sont dans la majorité des cas une antibiothérapie anti-staphylococcique et jamais une antibiothérapie anti-pyocyanique. Le risque peut être alors de sélectionner PA.

L'antibiothérapie s'adapte aux bactéries isolées et au degré de sévérité de la maladie.

Ces résultats étaient en partie en accord avec l'étude de Maselli et *al.* qui avait identifié comme facteurs de risque d'acquisition de PA, le sexe féminin, le génotype homozygote F508del, l'isolement de *Staphylococcus aureus* sur les sécrétions respiratoires et le nombre de journées d'hospitalisation (32).

En effet SA sécrète des facteurs de virulence comme l'alfa hémolysine et la hyaluronidase qui participent à la dégradation tissulaire et favorisent l'implantation de PA.

Dans notre étude, le traitement de la PD à PA était une association d'antibiotiques PO et nébulisés dans 73,9% des cas et une bi-antibiothérapie IV dans 24,6% des cas. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune recommandations en terme d'antibiothérapie et de durée optimale (13)(14)(16).

Les paramètres anthropométriques ne joueraient pas de rôle dans la PD précoce à PA en retenant comme indice l'IMC même s'il est loin d'avoir la même significativité que le Z-score.

La tranche d'âge étudiée (0 à 2 ans), permettait de limiter les facteurs de confusion du fait de la limitation des comorbidités à ce très jeune âge.

Notre étude n'a pas mis en évidence de facteurs de risque environnementaux intérieurs et/ou extérieurs d'acquisition précoce de PA. Les items du questionnaire concernant l'environnement des patients étaient posés par la conseillère médicale en environnement intérieur (CMEI) de façon non orientée lors d'entretien, aux parents, volontaires, de tous les enfants suivis au CRCM pédiatrique du CHRU de Nancy inclus.

La CMEI ne connaissait pas le statut bactériologique des patients. Le questionnaire était rempli en simple aveugle, ce qui rendait les réponses impartiales, homogènes et neutres. Il n'y avait pas de biais de subjectivité de l'observateur. L'entretien avait lieu lors des consultations de suivi, limitant le nombre de perdus de vue.

L'étude du lieu d'habitation (maison ou appartement et urbain ou rural) n'a pas montré de facteurs influençant la PD précoce à PA dans cette étude ; à contrario de certaines études où l'on retrouve le milieu urbain comme facteur de risque d'acquisition de PA (22).

En ce qui concerne le contact rapproché avec l'eau (bassin d'eau, arrosage du jardin, humidificateur, climatisation), en régression bivariée, aucun facteur de risque ne ressortait comme significatif. Dans la littérature, l'arrosage électrique du jardin, les

bains à remous et l'habitation à proximité d'un point d'eau ressortaient pourtant comme des facteurs de risque d'acquisition précoce de PA (22)(24)(28).

La fréquentation de la piscine dans la petite enfance était un facteur de risque de PD précoce à PA de façon non significative (OR 1,1 ; IC 0,6-2,8 ; $p=0,5721$). Ce qui n'est pas en accord avec l'étude de Rosenfeld et al. qui retrouvait la pratique de la natation comme un facteur protecteur (35). Il est plus plausible de penser que c'est l'activité physique qui protège plus que la fréquentation de la piscine en elle-même.

Concernant la consommation d'eau, l'eau non bouillie à table provenant du robinet était un facteur de risque non significatif (OR 1,6 ; IC 0,7-3,7 ; $p=0,2766$) et l'eau en bouteille était un facteur protecteur non significatif (OR 0,8 ; IC 0,2-16,6 ; $p=0,5516$). L'étude récente de Purdy-Gibson et al. a mis en évidence que les canalisations au domicile sont une source potentielle importante de contamination à PA (21).

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'eau utilisée pour la reconstitution des biberons. Néanmoins ceci est un argument supplémentaire pour encourager l'allaitement.

Cependant les résultats de l'étude de Schelstraete et al. orientent vers l'existence d'une source primitive située dans l'environnement (20).

Cette source serait probablement présente dans le milieu aquatique, lieu d'habitat de PA.

Avoir un animal domestique semblait être un facteur protecteur non significatif (OR 0,9 ; IC 0,4-2 ; $p=0,7891$). Ces résultats étaient en accord avec l'étude de Morrow et al. qui ne trouvaient pas de lien entre le fait de posséder un chat ou un chien domestique et le délai de PD à PA (36). Il aurait été intéressant d'étudier les familles de patient propriétaires d'un aquarium.

Concernant le mode de garde, le domicile ressortait comme un facteur de risque d'acquisition précoce de PA à la limite de la significativité (OR 2,6 ; IC 1-6,5 ; $p=0,0390$). Les modes de garde à la crèche (OR 0,9 ; IC 0,2-4,9 ; $p=0,9458$), chez la nourrice (OR 0,4 ; IC 0,1-1,2 ; $p=0,0840$) et chez les grands-parents (OR 0,6 ; IC 0,2-2,3 ; $p=0,4642$) tendaient à être protecteurs mais les résultats ne sont pas significatifs. Aucune étude ne s'est intéressée à ce lien possible.

Nous n'avons pas étudié les facteurs de risques environnementaux d'une primo-détection ou d'une recolonisation à PA après l'âge de 2 ans.

L'étude récente de Collaco et *al.* mettait en évidence que les températures extérieures annuelles élevées ainsi que l'humidité étaient en relation avec un risque augmenté d'acquisition de PA (30). Mais notre étude n'a pas retrouvé ces mêmes résultats, ni pour les températures (OR 1,1 ; IC 0,7-1,8 ; $p=0,6364$), ni pour l'humidité (OR 1 ; IC 0,8-1,1 ; $p=0,5162$). Pourtant, la présence de nombreuses stations météorologiques sur tout le territoire français rendaient les données recueillies par Météo France très exhaustives et précises. Nous avons pu ainsi obtenir avec grande précision la température et l'humidité moyenne des lieux d'habitation des patients pendant leurs deux premières années de vie. La question qui peut être soulevée est : est-ce que l'environnement intérieur des patients PD à PA précocement est plus humide que les autres ?

L'étude de la pollution dans notre étude était biaisée du fait de la non représentation exacte des lieux d'habitation des patients. Les stations de recueil de pollution étaient parfois éloignées de plusieurs kilomètres. Nous n'avons donc pas mis en évidence de différence significative pour les PM_{10} , $24,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans le groupe de patients avec une PD à PA avant l'âge de 2 ans (vs $23,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$; $p=0,5123$). Nous n'avons pas pu étudier les $PM_{2.5}$ devant le nombre important de données manquantes car ils ne sont recensés que depuis 2009. Air Lorraine représentait la majorité de l'évaluation de la pollution extérieure du domicile de nos patients.

L'exposition passive au tabac durant la petite enfance ressortait comme un facteur de risque de PD à PA précoce mais de façon non significative; pour le tabagisme passif intérieur (OR 1,1; IC 0,3-4,3; $p=0,9345$) et pour le tabagisme passif extérieur (OR 1,6; IC 0,6-3,7; $p=0,3205$). Ces résultats sont aussi en corrélation avec un déclin de la fonction respiratoire et donc avec le degré de sévérité de la maladie (50).

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose permet de prendre en charge précocement les enfants atteints de mucoviscidose et de maintenir un bon statut nutritionnel et respiratoire. Cependant cela ne semblerait pas retarder la primo-détection aux germes pathogènes, voire même les précipiter (53).

La théorie hygiéniste est basée sur l'augmentation du niveau d'hygiène des populations, se traduisant par une diminution des contacts avec des substances microbiennes au cours de l'enfance, associée à un niveau de protection accru contre les infections en raison des vaccinations. Elle est difficile à établir et à appliquer du fait d'une maladie peu fréquente avec une expression de la maladie très hétérogène y compris pour des mutations CFTR identiques et une exposition environnementale similaire. Le phénotype de la mucoviscidose ne se limite pas à une analyse des 5 classes de mutations car la sévérité de l'atteinte respiratoire pourrait être modulée par des gènes modificateurs tels que MBL2 (55) et TGFB1 (56). Une insuffisance en MBL2 est associée à une primo-colonisation à PA plus précoce avec une différence significative de 2,83 ans ($p < 0,0001$) (55). Ce qui pourrait expliquer en partie les résultats de notre étude.

Malgré le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de facteur de risque environnemental de PD précoce à PA dans notre étude, la source de PA primitive se trouverait bien dans l'environnement quotidien des patients CF (20), étant donné son habitat aquatique. La contamination est certainement plurifactorielle quelque soit l'âge et dépendrait : du génotype, de l'environnement, de l'hygiène, de l'observance thérapeutique, du stade évolutif de la maladie et de l'état nutritionnel.

4.2. Résultats de l'objectif secondaire

L'allaitement maternel était retrouvé comme un facteur protecteur vis à vis d'une PD à PA avant l'âge de 2 ans, mais de façon non significative (OR 0,8 ; IC 0,4-1,9 : $p = 0,6418$). Le lait maternel apporte un ensemble de substances et de cellules qui par leurs actions directes et indirectes contribuent de manière efficace à la prévention des infections chez le jeune enfant. Au delà de ces facteurs spécifiquement liés aux composants du lait maternel, interviennent certainement dans ces processus de protection des mécanismes fondamentaux d'échanges de messages biologiques entre la mère et son enfant allaité dont le plus connu étant le transfert de l'immunité passive maternelle.

Au sein des différentes hypothèses aquatiques, deux facteurs protecteurs ressortaient de façon significative :

- avoir des jouets de bain (OR 0,2 ; IC 0,1-0,6 ; $p = 0,0036$)
- posséder des fleurs au domicile (OR 0,3 ; IC 0,1-0,7 ; $p = 0,0048$).

Cependant, il paraît illogique que ces facteurs puissent être protecteurs. Les études dans la littérature retrouvent ces deux facteurs comme étant des facteurs de risque de PD à PA quelque soit l'âge (23). Nous aurions eu envi de conclure que le fait de posséder des jouets de bains et des fleurs au domicile n'étaient pas des facteurs de risque d'acquisition précoce de PA. L'hypothèse de réponses erronées au questionnaire pouvait être soulevée.

4.3. Limites de l'étude

4.3.1. Méthodologie

Notre étude a des limites non négligeables à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

Il s'agit d'une étude rétrospective avec les limites de recueil, des patients perdus de vue, des patients décédés et de nombreuses données manquantes. Il existe donc un biais de mesure dans l'interprétation des résultats. C'est une étude mono-centrique.

Nous n'avons pris en compte que les patients âgés de moins de 2 ans au moment de la PD à PA, ce qui diminue le nombre de patients PD de la totalité de la population évaluée.

D'autres patients ont été en contact pour la première fois avec PA mais plus tard dans l'évolution de la maladie. Ceux-ci et ceux recolonisé/réinfecté par PA, n'ont pas été retenu dans notre étude.

Il serait certainement intéressant d'étudier les facteurs qui peuvent influencer les contacts réitérés avec PA ainsi que les facteurs de primo-détection à PA quelque soit l'âge.

Parmi les biais de sélection de notre étude, les patients décédés n'ont pas été inclus alors qu'il aurait été intéressant de connaître l'ensemble des facteurs de risque de part un pronostic évolutif défavorable en grande partie liée à l'infection à PA.

Malgré que nous ayons testé nos questionnaires environnementaux pour nous assurer de sa bonne interprétation, il existe un autre biais dans la fiabilité des déclarations. Il peut y avoir une imprécision des réponses des parents de patients de par une mauvaise compréhension du questionnaire mais certainement pour ne pas dévoiler des facteurs de risque qu'ils considéreraient comme des arguments de

culpabilité par reconnaissance d'un environnement respiratoire défavorable. De plus, il n'y avait pas d'anonymat. Enfin ce questionnaire faisant appel aux souvenirs que les parents ont pu conserver d'une période parfois éloignée, un biais de mémorisation n'est évidemment pas à exclure. Bien que les événements tournant autour du diagnostic de CF et de PD à PA soient des périodes marquantes et douloureuses.

Aucun prélèvement n'a été réalisé au domicile des patients étant donné le caractère rétrospectif de l'étude. Les souches PA retrouvées sur les sécrétions respiratoires des enfants n'ont donc pas pu être comparées à celles qui auraient pu être retrouvées à domicile.

Il existe des facteurs confondants que nous n'avons pas pris en compte tels que la pollution intérieure, les autres polluants extérieurs et le niveau socio-économique de la famille des patients. Des études ont démontré une association entre le déclin de la fonction respiratoire et les facteurs environnementaux locaux tel que le tabagisme passif (50), la pollution (49), le faible niveau de revenus (57), le faible niveau d'éducation maternelle (57) et l'absence d'assurance santé (57).

Enfin du fait d'un faible échantillon, l'étude n'a pas une forte puissance statistique.

Nous avons testé les effets en modèle multivarié mais aucun facteur ne ressort, probablement par ce manque de puissance.

4.3.2. Technique

La méthode de prélèvement bactériologique choisie pour détecter une PD à PA était l'EP au vu du jeune âge des patients qui étaient dans l'incapacité d'expectorer de façon spontanée.

Le LBA est l'examen de référence pour diagnostiquer une infection des voies aériennes inférieures (40). Mais cet examen est invasif et nécessite une anesthésie générale. Des études ont retenu l'étude bactériologique des sécrétions respiratoires à partir d'un EP comme examen de référence chez les enfants dans l'impossibilité d'expectorer. Il offre un bon reflet de la flore bactérienne des voies aériennes

inférieures bien qu'ayant une sensibilité et une spécificité moindre par rapport au LBA.

L'EP est donc un examen non invasif, efficace, facilement réalisable, reproductif et de faible coût (42)(41). Il reste toujours opposé à l'aspiration pharyngée.

En ce qui concerne l'étude de la pollution, les $PM_{2.5}$ ne sont analysés que depuis 2009 en Lorraine, il y a donc peu de données concernant les patients de notre cohorte.

La fraction volatile des PM_{10} est prise en compte depuis le 1er Janvier 2007 dans les réseaux de surveillance de la qualité de l'air, elle permet de rendre les résultats équivalents à ceux obtenus par la méthode de référence fixée par la réglementation européenne mais ne permet pas de comparer avec pertinence les données avant et après cette date. Les concentrations journalières et annuelles s'en trouvent augmentées.

Les stations analysant la pollution se développent en Lorraine depuis ces dernières années. Mais certaines zones restent désertes de toute station ce qui rend l'analyse moins pertinente pour certaines villes isolées où la station la plus proche est assez éloignée. Afin de minimiser ce biais, nous avons sollicité les données des stations des régions voisines à la Lorraine en lien avec la localisation la plus proche de la zone d'habitation de nos différents patients.

4.4. Prévention : Hygiène et éducation thérapeutique

Les variations d'expression phénotypique dans l'évolution de la mucoviscidose dépendent tout d'abord du génotype mais également et approximativement pour moitié de l'environnement (58).

La primo-détection à PA dans les sécrétions respiratoires est considérée comme un facteur de risque évolutif décisif dans l'évolution de la maladie, augmentant la morbi-mortalité. La connaissance du rôle de PA nécessite la mise en place de mesures préventives, puis thérapeutiques afin de réduire la fréquence des contaminations à PA.

Pour se protéger au maximum contre les risques d'infection, une bonne hygiène est indispensable. Observer un certain nombre de précautions participe à la préservation d'un bon état de santé. En essayant de garder une juste mesure dans l'application de ces règles, elles ne doivent pas devenir une obsession ou empêcher les parents et les patients de vivre une vie sociale la plus normale possible.

À l'heure actuelle, des conseils sont apportés par le Registre Français de la Mucoviscidose appliqués dans les différents CRCM français. En fonction de notre étude, des conseils sont proposés en Annexe 3, ceux-ci restent cependant à nuancer.

La prescription d'antibiotiques en dehors d'une infection à PA lors d'exacerbation doit être adaptée à la bactérie et à l'antibiogramme, répondre aux recommandations de dose augmentée et de durée plus élevée afin d'obtenir une efficacité et d'éviter l'émergence de germes pathogènes comme PA.

La prise en charge antibiotique de la PD à PA précoce peut être une source d'émergence à d'autres germes pathogènes comme *S. maltophilia* (59).

Le sevrage tabagique des personnes de l'entourage proche des patients atteints de mucoviscidose est vivement recommandé et doit être encouragé.

En ce qui concerne la pollution, il faut suivre les contrôles de la pollution au maximum pour protéger la santé respiratoire des enfants à *fortiori* quand ils sont atteints d'une maladie chronique à expression respiratoire (47).

En dépit du fait que posséder un animal de compagnie comme un chien ou un chat augmente les risques d'avoir un bronchospasme, des polypes nasosinusiens, une ABPA et des allergies, ils apportent un effet bénéfique important sur le plan psychosocial dans une maladie chronique telle que la mucoviscidose (36).

Les recherches sur le vaccin contre le PA représentent un réel espoir de prévention dans la mucoviscidose afin de prévenir ou du moins retarder une infection chronique à PA et d'éviter le déclin accéléré de la fonction respiratoire en diminuant le nombre d'exacerbations et augmentant ainsi l'espérance de vie de ces patients (60).

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Peu d'études se sont intéressées jusqu'alors à l'analyse des facteurs de risque de la PD précoce à PA chez les enfants atteints de mucoviscidose surtout en Europe.

La PD à PA est considérée comme un facteur de risque évolutif décisif dans l'évolution de la mucoviscidose, nécessitant une prévention importante et précoce.

PA est très répandu dans la nature notamment dans les habitats humides, où de nombreuses sources potentielles d'acquisition de PA existent. Cependant, notre étude n'a pas démontré de facteurs de risque d'acquisition précoce de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'environnement intérieur et/ou extérieur des enfants durant les 2 premières années de vie.

Cette étude a démontré que la présence de SAMS et d'HI dans les sécrétions respiratoires avant l'âge de 2 ans étaient des facteurs de risque d'acquisition précoce de PA.

La multiplication des cures antibiotiques PO ou IV se fait au prix du risque de sélectionner et d'accélérer l'émergence de PA. Mais elles sont aussi le reflet de la sévérité de la maladie.

La théorie hygiéniste est difficile à établir du fait d'une maladie peu fréquente avec une expression de la maladie très hétérogène. La mucoviscidose ne se limite pas à la recherche de gènes, la sévérité de l'atteinte respiratoire pouvant être modulée par la présence de gènes modificateurs.

De plus, devant l'augmentation de la prévalence de PA, le développement de technique de biologie moléculaire comparant les caractéristiques génotypiques de PA avec l'environnement semblerait nécessaire.

Enfin, il serait intéressant de réaliser des études prospectives, multicentriques, permettant de confirmer ces résultats et de mettre en évidence des facteurs environnementaux modifiables d'acquisition ou de réacquisition de PA quelque soit l'âge. Ceci permettrait de proposer des conseils d'hygiène personnalisés, à remettre aux parents d'enfant dès le diagnostic notamment suite au dépistage néonatal.

Les connaissances et méconnaissances doivent conduire à des mesures préventives d'hygiène respiratoire sans restrictions irraisonnées pour garantir la qualité de vie des patients, en attendant des études complémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined). Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2013. 2015.
2. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, et al. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem* 2012;**45**(15):1132-44.
3. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, et al. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**(10):1111-16.
4. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001;**183**(3):444-52.
5. Macdonald D, Cuthbertson L, Doherty C, et al. Early *Pseudomonas aeruginosa* infection in individuals with cystic fibrosis: is susceptibility testing justified? *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**(11):2373-75.
6. Yang L, Jelsbak L, Molin S. Microbial ecology and adaptation in cystic fibrosis airways. *Environ Microbiol* 2011;**13**(7):1682-89.
7. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Gibson RL, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in vitro phenotypes distinguish cystic fibrosis infection stages and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;**190**(3):289-97.
8. Rivier A. Intérêt d'un milieu chromogène pour la détection des variants à petites colonies de *Staphylococcus aureus*. Epidémiologie bactérienne des patients atteints de mucoviscidose suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de nancy en 1997 et en 2007. Thèse Pharmacie, Nancy 1, 2008.
9. Conférence de consensus : Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. *Rev Mal Respir* 2003;**20**:149-57
10. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;**16**(4):749-67.
11. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;**138**(5):699-704.
12. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;**34**(2):91-100.

13. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, et al. Eradication therapy for *Pseudomonas aeruginosa* colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by *P. aeruginosa*. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2013;**12**(1):1-8.
14. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
15. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014;**11**(10):1640-50.
16. Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;**65**(4):286-91.
17. Kidd TJ, Ramsay KA, Vidmar S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* genotypes acquired by children with cystic fibrosis by age 5-years. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2015;**14**(3):361-69.
18. Renders NH, Sijmons MA, van Belkum A, et al. Exchange of *Pseudomonas aeruginosa* strains among cystic fibrosis siblings. *Res Microbiol* 1997;**148**(5):447-54.
19. Knibbs LD, Johnson GR, Kidd TJ, et al. Viability of *Pseudomonas aeruginosa* in cough aerosols generated by persons with cystic fibrosis. *Thorax* 2014;**69**(8):740-45.
20. Schelstraete P, Van Daele S, De Boeck K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the home environment of newly infected cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2008;**31**(4):822-29.
21. Purdy-Gibson ME, France M, Hundley TC, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in CF and non-CF homes is found predominantly in drains. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2015;**14**(3):341-46.
22. Ranganathan SC, Skoric B, Ramsay KA, et al. Geographical Differences in First Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2013;**10**(2):108-14.
23. Zimakoff J, Hoiby N, Rosendal K, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. *J Hosp Infect* 1983;**4**(1):31-40.
24. Berrouane YF, McNutt LA, Buschelman BJ, et al. Outbreak of severe *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by a contaminated drain in a whirlpool bathtub. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;**31**(6):1331-37.

25. Jensen ET, Giwercman B, Ojeniyi B, et al. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment. *J Hosp Infect* 1997;**36**(2):117-22.
26. Speert DP, Campbell ME. Hospital epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis. *J Hosp Infect.* 1987;**9**(1):11-21.
27. Psoter K, De Roos A, Mayer J, et al. Fine Particulate Matter Exposure and Initial *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;**12**(3):385-91.
28. Goeminne PC, Nawrot TS, De Boeck K, et al. Proximity to blue spaces and risk of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: A case-control analysis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2015;**14**(6):741-47.
29. Psoter KJ, De Roos AJ, Wakefield J, et al. Season is associated with *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young children with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2013;**19**(11):483-89.
30. Collaco JM, McGready J, Green DM, et al. Effect of temperature on cystic fibrosis lung disease and infections: a replicated cohort study. *PLoS One.* 2011;**6**(11):277-84.
31. Psoter KJ, Rosenfeld M, De Roos AJ, et al. Differential geographical risk of initial *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in young US children with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2014;**179**(12):1503-13.
32. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, et al. Risk factors for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2003;**35**(4):257-62.
33. Kerem E, Corey M, Stein R, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1990;**9**(7):494-98.
34. Collaco JM, Morrow CB, Green DM, et al. Environmental allergies and respiratory morbidities in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;**48**(9):857-64.
35. Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc* 2012;**11**(5):446-53.
36. Morrow CB, Raraigh KS, Green DM, et al. Cat and dog exposure and respiratory morbidities in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2014;**165**(4):830-35.
37. Green DM, Collaco JM, McDougal KE, et al. Heritability of respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2012;**161**(2):290-95.

38. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Organisation du programme de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Paris: AFDPHE; 2001.
39. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;**61**(7):627-35.
40. Stafler P, Davies JC, Balfour-Lynn IM, et al. Bronchoscopy in cystic fibrosis infants diagnosed by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2011;**46**(7):696-700.
41. Avital A, Uwyied 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**(1):40-43.
42. 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**(5):321-28.
43. Météo France Lorraine disponible sur www.meteofrance.com
44. Turnovska TH, Marinov BI. The influence of air pollution during intrauterine development and early childhood on respiratory functions at later age. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;**212**(5):519-32.
45. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. 1. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. *Thorax* 2000;**55**(7):587-94.
46. Pinkerton KE, Joad JP. Influence of air pollution on respiratory health during perinatal development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;**33**(3):269-72.
47. Rice MB, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Lifetime Exposure to Ambient Pollution and Lung Function in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;**193**(8):881-88
48. Schultz ES, Hallberg J, Bellander T, et al. Early-Life Exposure to Traffic-related Air Pollution and Lung Function in Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;**193**(2):171-77.
49. Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, et al. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**169**(7):816-21.
50. Collaco JM, Vanscoy L, Bremer L, et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. *JAMA* 2008;**299**(4):417-24.
51. Air lorraine disponible sur air-lorraine.org

52. Douglas TA, Brennan S, Gard S, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009;**33**(2):305-11.
53. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**(9):1100-08.
54. Hayes D, West SE, Rock MJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis diagnosed through newborn screening: assessment of clinic exposures and microbial genotypes. *Pediatr Pulmonol* 2010;**45**(7):708-16.
55. Chalmers JD, Fleming GB, Hill AT, et al. Impact of mannose-binding lectin insufficiency on the course of cystic fibrosis: A review and meta-analysis. *Glycobiology* 2011;**21**(3):271-82.
56. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;**353**(14):1443-53.
57. Schechter MS, McColley SA, Silva S, et al. Association of socioeconomic status with the use of chronic therapies and healthcare utilization in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009;**155**(5):634-39.
58. Collaco JM, Blackman SM, McGready J, et al. Quantification of the relative contribution of environmental and genetic factors to variation in cystic fibrosis lung function. *J Pediatr* 2010;**157**(5):802-07.
59. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012;**67**(10):853-59.
60. Johansen HK, Gøtzsche PC. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL



QUESTIONNAIRE ENVIRONNEMENTAL Patients suivis au CRCM pédiatrique du CHRU de NANCY

Thèse Interne de Pédiatrie : Stéphanie METCHE

Identification des facteurs influençant la Primo-détection à *Pseudomonas aeruginosa*

Pendant les **2 premières années** de vie de votre enfant

NOM
PRÉNOM

1) Quelle était l'adresse de votre lieu d'habitation ? Merci de bien vouloir préciser si c'était un appartement ou une maison (par ordre chronologique)

- * Code Postal =
- * Ville =
- * Type d'habitation = Appartement ou Maison

2) Possédiez-vous une piscine personnelle ou une petite marre ou un réservoir d'eau de pluie ?

- * Piscine personnelle = Oui ou Non
- * Petite marre = Oui ou Non
- * Réservoir d'eau de pluie = Oui ou Non

3) Fréquentiez-vous une piscine intérieure avec votre enfant ?

- Oui
- Non

4) Pendant la toilette, votre enfant jouait-il avec des jouets pour le bain (type canard en plastique) ?

- Oui
- Non

5) Si vous viviez dans une maison avec jardin, aviez-vous un système d'arrosage électrique ?

- Oui
- Non

6) Avez-vous allaité votre enfant ?

- Oui
- Non

Si Oui : combien de temps (en mois) =

7) Si allaitement artificiel : Pour reconstituer les biberons de votre enfant : quelle eau utilisiez-vous ?

- Eau du robinet
- Eau de bouteille (Marque si possible) =
- Eau stérilisée

8) Par la suite, votre enfant buvait-il préférentiellement :

- Eau du robinet
- Eau de bouteille (Marque si possible) =

9) Y avait-il un système d'humidification dans la chambre de votre enfant ? Un système de climatisation au domicile ?

* Humidificateur d'air = Oui ou Non

* Climatisation = Oui ou Non

10) Possédiez-vous un ou des animaux domestiques ? (chat, chien, oiseau, poisson ou autre). (par ordre chronologique)

Oui

Non

Si Oui : le(s)quel(s) =

Votre enfant était en contact avec des animaux domestiques dans votre entourage proche ? (grands parents, oncles/tantes, nourrice, amis...)

Oui

Non

Si oui : le(s)quel(s) =

11) Y avait-il des personnes qui fument dans l'entourage proche de votre enfant ? Tabagisme à l'intérieur et/ou à l'extérieur compris. (par ordre chronologique)

Oui

Non

Si Oui : - personne qui fume =

- nombres de cigarettes par jour =

- intérieur ou extérieur ou les 2

12) Votre enfant a-t-il été hospitalisé dans les deux premières années de sa vie ?

Oui

Non

Si Oui : veuillez préciser le nombre et la durée de (des) l'hospitalisation(s) =

13) Votre enfant jouait-il dans des bacs à sable ?

Oui

Non

14) Quel était le mode de garde de votre enfant ? domicile, nourrice ou crèche

15) Y'avait-il des bacs a fleurs à l'intérieur de votre domicile ?

Oui

Non

Si Oui : combien =

Dans quelle(s) pièce(s) =

16) Y'a t'il eu un changement sur le plan de l'hygiène une fois le diagnostic de mucoviscidose porté ?

Oui

Non

Si Oui : lesquels =

17) Y-a t'il eu un changement dans l'environnement de votre enfant l'année avant la première découverte du pyocyanique ?

Oui

Non

Si Oui : Veuillez préciser le changement :

ANNEXE 2 : REGLEMENTATION CONCERNANT LA POLLUTION

- **Valeurs recommandées selon l'OMS**

PM_{2.5}

10 µg/m³ moyenne annuelle

25 µg/m³ moyenne sur 24 heures

PM₁₀

20 µg/m³ moyenne annuelle

50 µg/m³ moyenne sur 24 heures

Valeur réglementaire européenne PM₁₀ fixée à 40 µg/m³ moyenne annuelle et pour les PM_{2.5} à 26 µg/m³ moyenne annuelle.

- **Lois françaises**

Le droit français concernant la qualité de l'air est fondée sur la [loi n°96-1236 du 30 décembre 1996](#) sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE) conditiée dans le code de l'environnement. Cette loi s'appuie sur le "droit reconnu à chacun de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé".

[Loi n°2009-967 du 3 août 2009](#) de programmation relative à la mise en oeuvre du Grenelle de l'Environnement.

[Loi n°2010-788 du 12 juillet 2010](#) portant engagement national pour l'environnement.

[Code de l'Environnement](#) version consolidée au 17 novembre 2014 : la loi LAURE a été intégrée au code de l'environnement Livre II Titre II

- **Directives européennes**

Des directives européennes sont à l'origine de la réglementation française pour l'air ambiant, qui déterminent des seuils à ne pas dépasser pour une vingtaine de polluants en fonction de leur impact sur la santé humaine.

La réglementation européenne est basée sur les directives suivantes :

[Directive 2008/50/CE](#) du Parlement Européen et du Conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe.

[Directive 2004/107/CE](#) du Parlement Européen et du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le cadmium, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air ambiant.

ANNEXE 3 : Prévention, Hygiène et Education thérapeutique

- **Les conseils proposés au CHRU de Nancy en prévention de PA sont :**

HYGIÈNE :

Les mains sont un vecteur de germes important. C'est la raison pour laquelle le respect d'une bonne hygiène des mains plus particulièrement à certains moments clés, permet de réduire substantiellement les risques d'infection : avant de préparer le repas, après être allé aux WC, avant et après les soins, après s'être mouché, après avoir touché des animaux et après avoir fréquenté les lieux publics.

Un apprentissage de la technique de lavage des mains est enseignée et vérifiée par l'utilisation d'une boîte à coucou au CRCM pédiatrique.

ENVIRONNEMENT :

Au domicile, les réservoirs d'eau sont potentiellement des sources de contamination: cuvette des WC, éviers. Les agents de dissémination sont: les ustensiles utilisés pour le nettoyage comme serpillière, éponge, gants et serviettes de toilette, torchon, brosses. Les surfaces en contact avec les mains ou avec la nourriture: poignets, robinets de lavabo, lunettes des WC, baignoire, téléphone.

L'acide chlorique à des concentrations > 100 ppm peut tuer PA.

- Laver régulièrement le réfrigérateur à l'eau de javel diluée
- Nettoyer la salle de bain régulièrement à l'eau de javel
- Nettoyer les grilles d'aération à l'eau de javel tous les 3 mois
- Changer régulièrement les torchons, serviettes et gants de toilette
- Changer la brosse à dent tous les mois et en cas d'exacerbation respiratoire
- Pas plus de 5 plantes à l'intérieur du logement
- Ne pas boire l'eau du robinet sauf si elle est bouillie
- Eviter la stagnation de l'eau, la renouveler ou purger les réseaux d'eau non utilisés depuis plus d'une semaine
- Nettoyer les filtres des climatisations

En ce qui concerne la fréquentation de la piscine publique dès le plus jeune âge il n'y a pas de contre-indications formelles étant la réglementation stricte auxquelles sont soumises les piscines publiques. Pour rappel, l'eau des piscines doit contenir au moins 1,5mg/l de chlore actif qui permet d'obtenir une chloration optimale des bassins avec laquelle l'eau est claire, transparente, exempte de toute contamination microbienne, tout en étant dotée de pouvoirs bactéricides, virucides et algicides.

Au CRCM, il existe un risque de contamination croisée de patient à patient, directement ou par l'intermédiaire d'objets ou de personnes. Pour le limiter, il est demandé aux patients de bien porter un masque, de se désinfecter les mains avec de la solution hydroalcoolique (SHA) et de bien rester dans son box individuel entre chaque examen pour éviter au maximum toute contamination entre patients CF.

Le personnel médical et paramédical se doit de porter des blouses à usage unique, des masques et gants pour les kinésithérapeutes, désinfecter les salles de soins après chaque patient et se désinfecter les mains avec du SHA.

En cas de rassemblement de patients atteints de mucoviscidose, il est souhaitable de demander aux patients de porter un masque et se désinfecter les mains avec du SHA.

La prescription d'antibiotiques lors d'exacerbation doit être adaptée à la bactérie et à l'antibiogramme, répondre aux recommandations de dose augmentée et de durée plus élevée afin d'obtenir une efficacité et d'éviter l'émergence de germes pathogènes comme PA et d'autres germes résistants.

- **Les conseils préconisés au CHRU de Nancy en général sont:**

Les variations d'expression phénotypique dans l'évolution de la mucoviscidose dépendent tout d'abord du génotype mais également et approximativement pour moitié de l'environnement.

La kinésithérapie respiratoire a pour but de suppléer au déficit du système muco-ciliaire en réalisant un désencombrement le plus profond possible. Elle doit être systématique dès le diagnostic posé car elle est un élément essentiel dans la prise en charge.

Les apports nutritionnels doivent être plus importants que dans la population générale du fait d'une malabsorption, d'une mauvaise digestion et d'une dépense énergétique plus importante associée à la maladie.

L'humidité élevée > 50% et la température élevée > 20°C favorisent la prolifération des moisissures et des bactéries dans l'habitat.

- Éliminer les aliments moisissés
- Aspirer et aérer le matelas 5 minutes toutes les semaines
- Laver les rideaux tous les 3 mois
- Préférer les surfaces lisses (carrelage, lino..) faciles à nettoyer aux moquettes
- Ne pas surchauffer le logement : maintenir une température < 20°C
- Aérer toutes les pièces au moins 10 minutes 3 fois par jour
- Aérer la pièce où sèche le linge
- Ouvrir la fenêtre après la douche ou la cuisson
- Aérer la literie
- Éviter de stocker du bois à l'intérieur du logement ou du papier dans des pièces humides
- Ventiler soit de façon naturelle à l'aide des bouches et grilles d'aération soit de façon mécanique (ventilation mécanique contrôlée)

Identifier et agir sur les sources de pollution :

- Sevrage du tabagisme passif, si impossibilité, fumer à l'extérieur
- Limiter la circulation des animaux dans la chambre à coucher
- Laver régulièrement les animaux et les brosser à l'extérieur
- Éviter les parfums d'intérieur, les bâtons d'encens, les bougies parfumées, les sprays
- Étendre le linge à l'extérieur ou dans une pièce bien ventilée
- Mettre des couvercles sur les casseroles et activer la hotte aspirante
- Éviter les sorties et les activités physiques à l'extérieur lors des pics d'Ozone et/ou d'autres polluants extérieurs.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La primo-détection de *Pseudomonas aeruginosa* dans les sécrétions respiratoires des enfants atteints de mucoviscidose marque un tournant dans l'histoire de la maladie. L'habitat de cette bactérie est aquatique mais l'origine de cette acquisition reste controversée.

L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs environnementaux influençant la primo-détection précoce à *Pseudomonas aeruginosa* durant les deux premières années de vie chez les enfants atteints de mucoviscidose.

Méthode : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique chez 129 patients âgés de 2 à 22 ans suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose pédiatrique du CHRU de Nancy. Un questionnaire environnemental a été distribué à l'ensemble des parents des patients et rempli en présence d'une conseillère médicale en environnement intérieur. Notre population a été divisée en un groupe de 34 patients ayant eu une primo-détection à *Pseudomonas aeruginosa* précoce avant l'âge de 2 ans et un groupe de 95 patients n'ayant pas eu de primo-détection à *Pseudomonas aeruginosa* précoce.

Résultats : Le groupe de patients ayant eu une primo-détection précoce à *Pseudomonas aeruginosa* avait significativement un diagnostic de mucoviscidose plus précoce (1,5 mois vs 23,4 mois ; $p=0,0017$). Ils étaient plus souvent diagnostiqués suite au dépistage néonatal (14,7% vs 6,4% ; $p=0,0453$). Le chlore sudoral était plus élevé au diagnostic (104,1 mmol/l vs 88 mmol/l ; $p=0,0222$). Ils étaient plus fréquemment homozygote pour la mutation F508del (61,8% vs 40,9% ; $p=0,0452$). Ils avaient également un nombre plus élevé de bactéries dans leurs sécrétions respiratoires (1,8 vs 1,3 ; $p=0,0317$), de *Staphylocoque aureus* méticilline sensible (60% vs 33,7% ; $p=0,0177$) et d'*Haemophilus influenzae* (80% vs 51,6% ; $p=0,0061$). Il ne ressort pas de facteurs environnementaux intérieurs et/ou extérieurs corrélés avec l'acquisition précoce de PA.

Conclusion : Nous n'avons pu retrouver de facteur de risque environnemental de primo-détection précoce à *Pseudomonas aeruginosa*. Malgré cela, la source de *Pseudomonas aeruginosa* primitive se trouverait bien dans l'environnement quotidien des patients atteints de mucoviscidose étant donné son habitat aquatique. La contamination est certainement plurifactorielle quelque soit l'âge. La théorie hygiéniste est difficile à établir du fait d'une maladie peu fréquente avec une expression de la maladie très hétérogène y compris pour des mutations CFTR identiques et une exposition environnementale similaire. La mucoviscidose ne se limite pas à la recherche des gènes mais la sévérité de l'atteinte respiratoire et la primo-détection à *Pseudomonas aeruginosa* pourrait être modulée par des gènes modificateurs. Les limites de cette étude nécessitent d'être prudent quant aux résultats. Les règles d'hygiène préconisées dans le cadre de la prise en charge globale de la mucoviscidose ne doivent pas devenir une obsession ou empêcher les parents de patients de vivre une vie sociale la plus normale possible.

Study of risk factors for early acquisition *Pseudomonas aeruginosa* in respiratory secretions of children with cystic fibrosis

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE-ANNÉE 2016

MOTS CLEFS : Mucoviscidose, infection, *Pseudomonas aeruginosa*, facteurs de risque, Primo-colonisation

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

VU

NANCY, le 25 mai 2016
Le Président de Thèse

NANCY, le 30 mai 2016
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9119

NANCY, le 31 mai 2016

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT