

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

N° 015

THESE
Pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mathieu COLLIN

Présentée et soutenue publiquement le Mardi 24 Avril 2012.

Épidémiologie bactérienne des patients atteints de
mucoviscidose suivis au Centre de Ressources et de
Compétences de la Mucoviscidose de Nantes en 2010.

Rôle du Pharmacien dans la prise en charge thérapeutique.

Président : Mme Françoise BALLEREAU,

Professeur de Santé publique et Pharmacie clinique

Membres du jury :

Mme Jocelyne CAILLON, Maître de Conférences de Bactériologie

Mme Nathalie CAROFF, Maître de Conférences de Bactériologie

Mme Élisabeth CHOMBART, Pharmacien d'Officine

Sommaire

Liste des Figures	4
Liste des Tableaux	6
Liste des Abréviations	7
Introduction	8
1 Mucoviscidose et infections bactériennes	9
1.1 Mucoviscidose : généralités.....	9
1.1.1 Présentation de la maladie	9
1.1.2 Épidémiologie.....	9
1.1.3 Génétique.....	12
1.1.4 Manifestations cliniques	14
1.1.5 Dépistage.....	15
1.1.6 Diagnostic : Test à la sueur	16
1.1.7 Prise en charge thérapeutique	16
1.1.8 CRCM et Suivi des patients.....	17
1.2 Infections pulmonaires dans la mucoviscidose	21
1.2.1 Physiopathologie	21
1.2.2 Principales bactéries impliquées dans la mucoviscidose.....	23

1.2.2.1	Haemophilus influenzae.....	23
1.2.2.2	Staphylococcus aureus	23
1.2.2.3	Pseudomonas aeruginosa ou Bacille pyocyanique.....	25
1.2.2.4	Burkholderia complexe cepacia	27
1.2.2.5	Autres bacilles à Gram négatif non fermentants	28
1.2.2.6	Mycobactéries non tuberculeuses	30
1.3	Diagnostic microbiologique	31
1.3.1	Prélèvements	31
1.3.2	Examen bactériologique microscopique.....	32
1.3.3	Ensemencement et Culture	32
1.3.4	Identification.....	33
1.3.5	Interprétation des résultats.....	33
1.3.6	Antibiothérapie.....	34
1.3.6.1	Haemophilus influenzae.....	34
1.3.6.2	Staphylococcus aureus	34
1.3.6.3	Pseudomonas aeruginosa.....	35
1.3.6.4	Autres espèces bactériennes	36
2	Suivi des enfants au CRCM pédiatrique de Nantes en 2010	37
2.1	Présentation du CRCM pédiatrique de Nantes.....	37
2.2	Méthodes	38
2.3	Résultats.....	38
2.3.1	Enfants suivis au CRCM pédiatrique.....	38

2.3.2	Prélèvements respiratoires réalisés en 2010	40
2.3.3	Répartition et Prévalence des principales bactéries isolées	41
2.3.4	<i>Haemophilus influenzae</i>	41
2.3.5	<i>Staphylococcus aureus</i>	41
2.3.6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44
2.3.7	Autres souches isolées en 2010.....	45
2.3.8	En résumé.....	46
2.4	Discussion	46
3	Rôles du Pharmacien d'officine	48
3.1	Nouvelles missions	48
3.2	Rôle du Pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose	50
3.2.1	Rôle d'écoute	50
3.2.2	Rôle d'informations	50
3.2.3	Rôle de prévention.....	51
3.2.3.1	Hygiène.....	51
3.2.3.2	Délivrance des médicaments (ordonnance).....	52
	Conclusion	61
	Bibliographie.....	63

Liste des Figures

Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose en 2009 par département (patients pour 100 000 habitants). Source : Bellis G., et al. (2011).....	10
Figure 2 : Croissance du nombre de patients atteints de mucoviscidose par année et pourcentage d'adultes entre 1992 et 2009 en France d'après le registre français de mucoviscidose (VLM).....	11
Figure 3 : Pyramide des âges des patients atteints de mucoviscidose en 2009 en France d'après le registre français de la mucoviscidose (VLM).....	11
Figure 4 : Le gène CFTR et la protéine CFTR d'après Gibson (Gibon Am J Respir Crit care med 2003 , 168, 918-951).....	12
Figure 5 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences au niveau cellulaire d'après Gibson (Gibon Am J Respir Crit care med 2003, 168, 918-951).....	13
Figure 6 : Départements avec un CRCM pédiatrique (bleu), adulte (rouge) ou mixte (violet).....	19
Figure 7 : Processus infectieux dans la mucoviscidose (mucus en bleu, cellules épithéliales en jaune, gradient d'oxygène en bleu et rouge).L'absence de sécrétion en Cl -engendre une hyperabsorption d'eau et d'ions sodium (Na ⁺). La clairance mucociliaire normale normale (A) ne fonctionne plus chez les patients atteints de mucoviscidose. (B). Le mucus s'épaissit et devient visqueux (C). Il est alors propice à l'infection bactérienne (D). Formation de microcolonies et de biofilm (E). Difficulté du système immunitaire à combattre les bactéries (F) (Worlitzsch et al., 2002).....	22
Figure 8 : Staphylocoque doré	24
Figure 9 : Colonies de <i>Staphylococcus aureus</i> normal (a) et Small Variant Colony (Proctor, 2006).....	24
Figure 10 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25

Figure 11 : Fruits et Légumes	25
Figure 12 : Éponge	25
Figure 13 : Siphon.....	25
Figure 14 : Colonies de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoïde avec un aspect mucoïde	26
Figure 15 : <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , après coloration de Gram	29
Figure 16 : Prédominance selon l'âge, des bactéries infectant les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose en 2004. [Observatoire National de la Mucoviscidose - Bilan des données 2004, Vaincre la Mucoviscidose et Ined, Paris, 2006]	31
Figure 17 : Nombre d'enfants par classe d'âge, suivis au CRCM en 2010.....	39
Figure 18 : Répartition des enfants en fonction de leur sexe, en 2010, au CRCM pédiatrique de Nantes.....	40
Figure 19 : Répartition des souches de <i>S. aureus</i> par tranche d'âge, en 2010...	42
Figure 20 : Répartition des souches de <i>S. aureus</i> méti-S, méti-R et déficients en fonction de l'âge des enfants.....	43
Figure 21 : Répartition des souches de <i>P. aeruginosa</i> par classe d'âge, en 2010.	45

Liste des Tableaux

Tableau I : Villes avec un CRCM.....	20
Tableau II : Stades de colonisation/infection par <i>P. aeruginosa</i> , selon Döring.	27
Tableau III : Interprétation de l'examen microscopique selon la méthode de Bartlett.....	32
Tableau IV : Milieux de culture à ensemerer en fonction de la bactérie.....	33
Tableau V : Répartition des souches bactériennes isolées en 2010.....	41
Tableau VI : Isolement des souches de <i>S. aureus</i> en fonction de l'âge.	42
Tableau VII : Résistance des staphylocoques dorés à certains antibiotiques. ...	44
Tableau VIII : Nombre d'enfants infectés par <i>P. aeruginosa</i> par classe d'âge.	44
Tableau IX : Nombre d'enfants ayant une souche de <i>P. aeruginosa</i> résistant à certains antibiotiques.....	45
Tableau X : Nombre d'enfants atteints par les autres bactéries isolées.....	46
Tableau XI : Ordonnance d'un patient atteint de mucoviscidose	53

Liste des Abréviations

ALD = Affection de Longue Durée

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

CRCM = Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

ECBC = Examen Cytobactériologique des Crachats

HAS = Haute Autorité de Santé

IV = Intraveineuse

SCV = Small Colony Variant

UFC = Unité Formant Colonie

Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves, en France. Cette maladie touche un grand nombre d'organes, mais les atteintes respiratoires sont prédominantes. Les surinfections broncho-pulmonaires sont constantes, au cours de cette maladie, et représentent un problème majeur pour les malades atteints de mucoviscidose.

Cette pathologie complexe est mal connue du grand public, et même de certains professionnels de santé. Le pharmacien d'officine peut être désarmé face à l'ordonnance lourde, que lui tend le patient atteint de mucoviscidose, tant au niveau du nombre de médicaments que des posologies. Pour favoriser l'observance de son patient, le pharmacien doit alors posséder les connaissances nécessaires sur cette maladie, en particulier sur les infections pulmonaires, et il doit aussi s'intéresser à la qualité de vie du malade.

C'est pourquoi, il m'a semblé intéressant d'étudier l'épidémiologie des bactéries isolées chez les enfants suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Nantes. Et compte-tenu des traitements antibiotiques tout au long de leur vie, nous avons étudié la sensibilité et la résistance aux antibiotiques des principales espèces bactériennes isolées *S. aureus* et *P. aeruginosa*.

Dans une première partie, nous présenterons la mucoviscidose avec les principaux éléments de physiopathologie et de diagnostic. Puis, nous nous intéresserons plus particulièrement aux infections pulmonaires, avec les principales bactéries impliquées dans la mucoviscidose, ainsi que leurs traitements antibiotiques.

Dans une seconde partie, nous présenterons l'étude effectuée chez des enfants atteints de mucoviscidose et suivis au CRCM pédiatrique de Nantes, en 2010.

Enfin, la dernière partie sera consacrée au rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients, les conseils à leur prodiguer dès le plus jeune âge, et son intégration dans l'équipe d'éducation thérapeutique.

1 Mucoviscidose et infections bactériennes

1.1 Mucoviscidose : généralités

1.1.1 Présentation de la maladie

La mucoviscidose ou « fibrose kystique du pancréas » est une maladie génétique héréditaire, due à une anomalie de la protéine CFTR impliquée dans la régulation des flux de chlore, de sodium et d'eau au niveau transmembranaire. Le dysfonctionnement de cette protéine entraîne une perturbation des sécrétions exocrines (la sueur est anormalement salée et le mucus très visqueux), ce qui explique le nom français de la maladie « mucus visqueux ». Cette maladie touche principalement l'appareil respiratoire, le tube digestif, le pancréas, le foie, les voies biliaires, ainsi que l'appareil génital et les glandes sudoripares.

Dès le Moyen-âge, la mucoviscidose a été rapportée. En effet des nouveau-nés, dont les mères avaient remarqué le goût salé des baisers, étaient condamnés à une mort prochaine (Busch, 1990). Ce n'est qu'en 1936, que le Docteur Fanconi (pédiatre) décrit pour la première fois la maladie, comme étant une « fibrose kystique du pancréas et broncheectasie » (Fanconi, 1936). Deux ans après, le Docteur Dorothy Hansine Andersen décrit la maladie comme une entité pathologique à part entière (Andersen, 1938). Et le mot « mucoviscidose », association de « mucus » et « visqueux », est utilisé pour la première fois par le Docteur Sydney Farber, en 1943 (Farber, 1943). En 1989, avec les progrès en génétique médicale, les équipes de Lap-Chi Tsui, Collins et Riordan ont découvert le gène responsable de la mucoviscidose (Kerem, 1989 ; Riordan, 1989, Rommens, 1989).

1.1.2 Épidémiologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies héréditaires graves, dans la population d'origine caucasienne (Bobadilla, 2002 ; Welsh, 1995). Transmise sur un mode autosomique récessif, un nouveau-né sur 2500 est atteint (homozygote) et un sujet sur 2500 (0,4 %) est porteur asymptomatique (hétérozygote) d'une mutation du gène responsable de cette affection.

(Girodon-Boulandet, 2005). Elle est retrouvée principalement en Europe, en Amérique du nord et en Australie (Mehta, 2010).

En France, a été créé en 1992 un observatoire national de la mucoviscidose avec pour objectif de mieux comprendre cette pathologie. Cet observatoire s'est transformé en Registre Français de la Mucoviscidose, regroupant l'ensemble des données épidémiologiques sur la mucoviscidose dans la population française (VLM. Bilan des données 2009).

En 2007, la France comptait 5147 patients atteints, soit la plus grande prévalence en Europe (Hanne Olesen et al. 2010).

En 2009, les centres participant au Registre Français de la Mucoviscidose ont recensé 5650 patients. La répartition selon le sexe est équilibrée.

Les taux régionaux de mucoviscidose varient en France (Figure 1). Près de 58 % des patients vivent dans le quart Nord-Ouest français, expliquant la forte proportion des CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) dans ces régions. La prévalence régionale la plus élevée est observée en Bretagne (VLM, 2009).

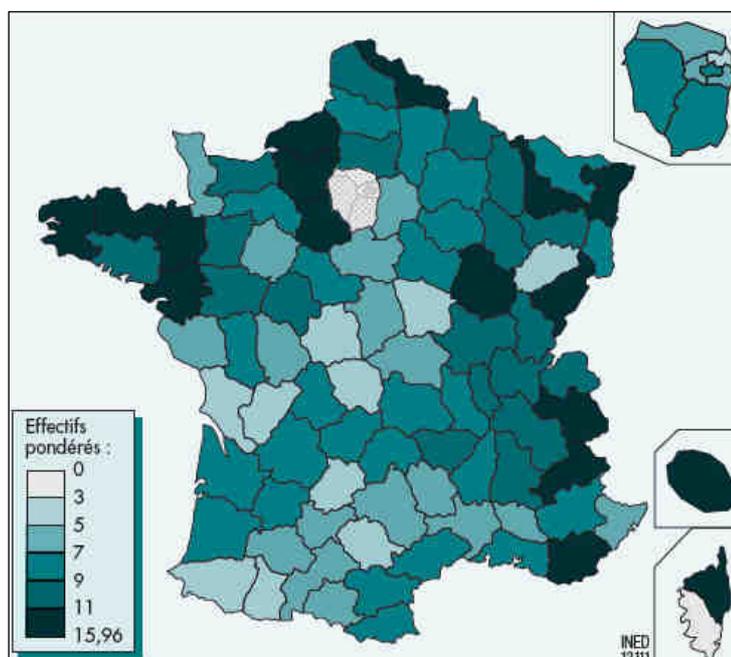


Figure 1 : Prévalence de la mucoviscidose en 2009 par département (patients pour 100 000 habitants). Source : Bellis G., et al. (2011).

Le nombre de patients inscrits dans le registre ne cesse de croître depuis 1992 (Figure 2). Une augmentation de plus de 5% a été notée entre 2008 et 2009.

Actuellement les patients âgés de plus de 18 ans représentent environ 45% et les plus de 40 ans 6% environ, ce qui signifie que cette maladie n'est plus exclusivement pédiatrique.

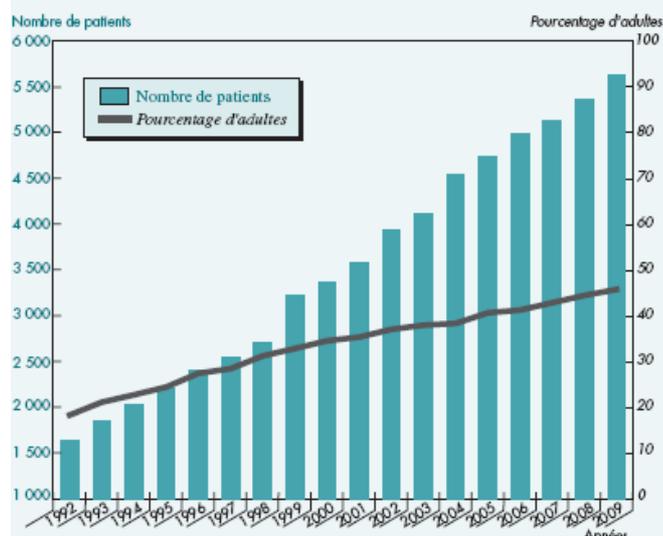


Figure 2 : Croissance du nombre de patients atteints de mucoviscidose par année et pourcentage d'adultes entre 1992 et 2009 en France d'après le registre français de mucoviscidose (VLM)

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'est considérablement améliorée, passant de 7 ans en 1960, à 46 ans en moyenne en 2008, sans forcément être greffé (Figure 3) (HAS 2009).

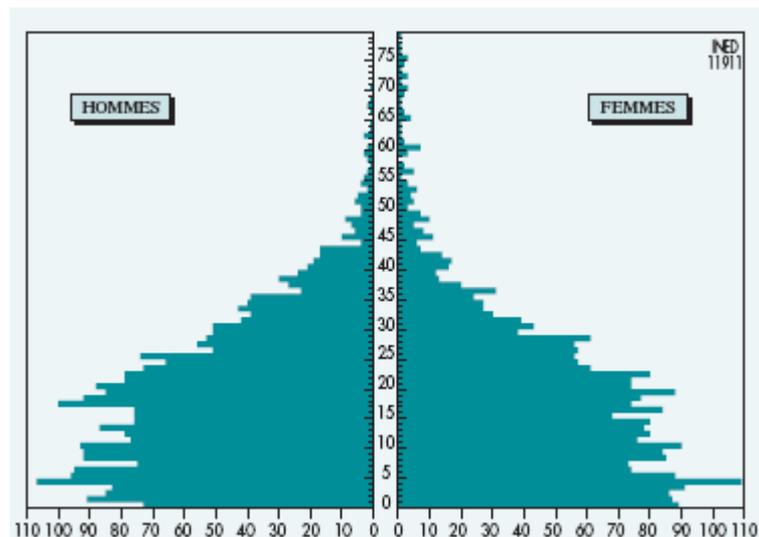


Figure 3 : Pyramide des âges des patients atteints de mucoviscidose en 2009 en France d'après le registre français de la mucoviscidose (VLM)

Depuis 2002, avec la création des CRCM, le dépistage néo-natal de la mucoviscidose est systématique chez tout nouveau-né (50 % sont dépistés avant 2 mois). Cette prévention permet de prendre en charge rapidement les nourrissons atteints, contre les complications pulmonaires et nutritionnelles. Les données du dépistage, entre 2002 et 2006, ont indiqué que l'incidence de la maladie à la naissance était de un cas pour 4366 naissances, au niveau national. En 2009, 230 diagnostics ont été posés, dont 146 après dépistage néonatal (VLM, 2009).

1.1.3 Génétique

La mucoviscidose est liée à une mutation d'un gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), dont le locus se situe sur le bras long du chromosome 7 (7q31.2). Ce gène code pour la protéine du même nom CFTR (Figure 4) (Kerem, 1989 ; Riordan 1989 ; Rommens 1989).

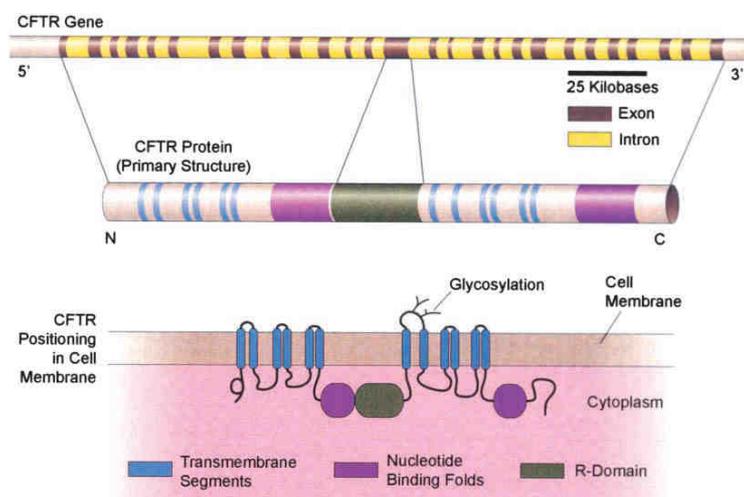


Figure 4 : Le gène CFTR et la protéine CFTR d'après Gibson (Gibson Am J Respir Crit care med 2003 , 168, 918-951)

A ce jour, plus de 1600 mutations ont été décrites, réparties en plusieurs classes (Figure 5) (Zielenski, 1995) :

- Classe 1 : altération de la production de la protéine CFTR.

- Classe 2 : perturbations des processus de maturation cellulaire de la protéine. Classe de la mutation $\Delta F508$.
- Classe 3 : perturbation du contrôle de l'ouverture du canal chlorure. Classe de la mutation faux-sens $G551D$.
- Classe 4 : altération de la conduction et de la sélectivité ionique. Classe des mutations $R117H$ et $R334W$.
- Classe 5 : altération de la synthèse ou du trafic de la protéine. Classe de la mutation faux-sens $A455E$.

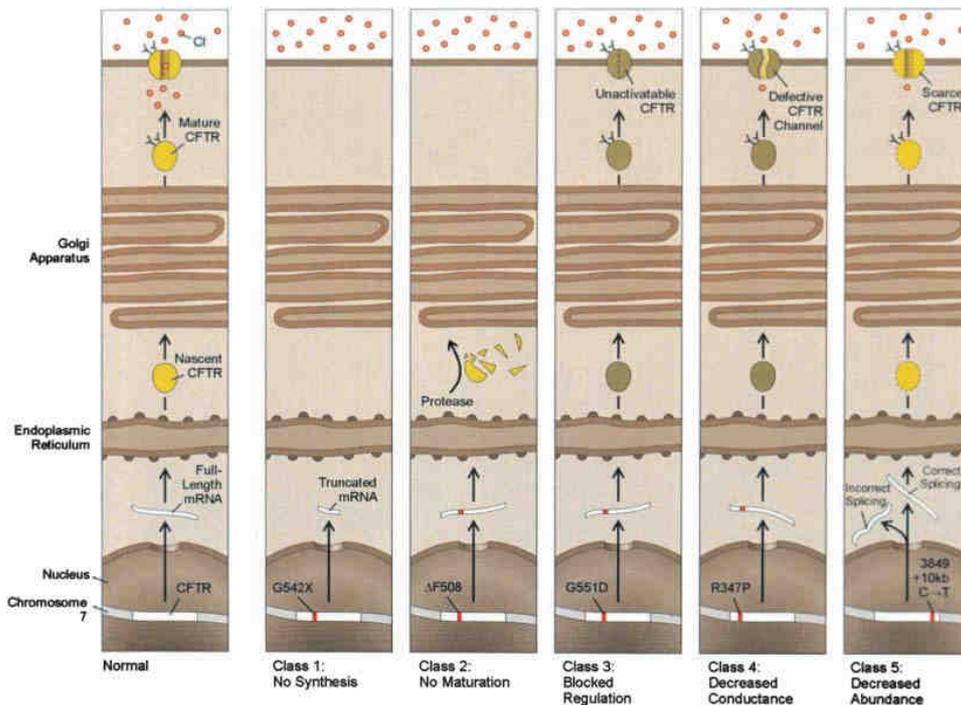


Figure 5 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences au niveau cellulaire d'après Gibson (Gibson Am J Respir Crit care med 2003, 168, 918-951)

Une classe 6 a été récemment décrite : elle entraîne une diminution de stabilité de la protéine. C'est la classe de la mutation $Q1412X$.

La mutation la plus fréquente est la $\Delta F508$, correspondant à une délétion de 3 nucléotides, à l'origine de l'absence d'une phénylalanine en position 508 sur la protéine CFTR. (Fanen, 2001). Sa fréquence est en moyenne de 70 %, mais varie selon les pays (Fanen, 2001). Cette mutation appartient à la classe 2 et aussi à la classe 4.

Les autres mutations sont moins fréquentes et entraînent des atteintes organiques de moindre importance. Les mutations appartenant aux classes 1, 2, 3 et 6 sont sévères, alors que celles appartenant aux classes 4 et 5 sont dites modérées. (Romey, 2006)

1.1.4 Manifestations cliniques

La protéine CFTR est une protéine-canal, localisée sur les membranes des cellules épithéliales et des glandes de sécrétion. Elle est impliquée dans le transport des ions chlorures Cl^- épithéliaux. Même si elle est ubiquitaire, l'affection est surtout marquée au niveau bronchique, digestif ou gonadique. Son défaut de fonctionnement entraîne une excrétion excessive de chlore et, par conséquent, une absorption exagérée de sodium et d'eau, d'où la déshydratation ou hyperviscosité du mucus.

Le mucus visqueux empêche l'épithélium muco-ciliaire de l'arbre trachéo-bronchique de fonctionner, favorisant ainsi la stagnation et la prolifération bactérienne, à l'origine de nombreuses infections respiratoires.

À la naissance, les poumons sont stériles, mais l'infection et l'inflammation se développent rapidement et sont associés à une obstruction des voies aériennes, conduisant à une dégradation progressive des parois pulmonaires, responsable de bronchectasie. La toux, symptôme prédominant, est à l'origine d'expectorations visqueuses, plus abondantes et plus purulentes avec l'âge. La dyspnée qui en découle se manifeste, notamment par l'hippocratisme digital. À force de tousser, une hémoptysie ou un pneumothorax peut survenir

Évoluant par poussées, l'exacerbation des signes respiratoires est à l'origine d'une dégradation de l'état général, suite à la colonisation bactérienne de l'arbre bronchique (Derelle, 1998).

Au niveau pancréatique, les sécrétions exocrines d'enzymes digestives s'écoulent difficilement. L'insuffisance pancréatique externe, présente dès l'enfance, affecte environ 83 % des patients. Mais elle est bien contrôlée par l'enzymothérapie pancréatique. Si la fibrose du pancréas s'étend aux îlots de Langerhans, un diabète peut s'ajouter aux manifestations cliniques.

De même, au niveau hépatique, l'écoulement de la bile est beaucoup plus lent.

Ce qui se manifeste par des troubles digestifs. Le syndrome de malabsorption créé est à l'origine d'un défaut de résorption des lipides, dont les vitamines liposolubles (A, D, E et K), avec de graves conséquences, parfois.

Notons également que la spermatogenèse masculine est altérée, provoquant 10% de stérilité des hommes atteints (HAS, 2009).

1.1.5 Dépistage

Les circonstances du diagnostic de mucoviscidose ont beaucoup changé en France depuis la généralisation du dépistage en 2002 (Circulaire DHOS OPRC/2001 n°502, 22 octobre 2001).

Avant cette circulaire, le diagnostic était évoqué devant des manifestations cliniques typiques, telles que des infections respiratoires récidivantes, un encombrement bronchique et des diarrhées graisseuses.

Depuis 2002, le dépistage est systématiquement réalisé chez les nouveau-nés au troisième jour de vie, venant s'ajouter aux quatre autres pathologies dépistées à partir d'un prélèvement de sang au talon (test de Guthrie) : phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales et drépanocytose (patients à risque) (HAS 2009, Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement).

Le dépistage s'effectue par une technique associant le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) et la recherche de la mutation affectant le gène CFTR, en cas de TIR élevée ($> 65 \mu\text{g/L}$), après accord des parents du nouveau-né. Cette TIR est une protéine, dont le taux plasmatique augmente en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie (Munck, 2005).

L'analyse génétique détecte la présence de 30 mutations, parmi les plus fréquentes en France.

En cas de TIR élevée ou de mutation sur le gène CFTR, le test à la sueur sera réalisé pour confirmation. A ce jour, seul ce test pose le diagnostic de la mucoviscidose. Il s'effectue en laboratoire agréé au CRCM, dès l'âge de cinq semaines, par stimulation des glandes sudoripares par ionophorèse à la pilocarpine (agent parasymphomimétique), puis dosage du chlore extracellulaire, contenu dans la sueur. Les valeurs normales sont inférieures à

40 mmol/L, douteuses entre 40 et 60 mmol/L et pathologiques au-delà de 60 mmol/L.

Notons cependant que ce test à la sueur n'a pas une excellente sensibilité, notamment chez les porteurs des mutations R117 (Munck, 2005).

Dans un rapport de 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) mentionne que le dépistage néonatal de la mucoviscidose permet d'identifier les enfants affectés, avec une sensibilité de 96 % et une spécificité proche de 100 %. De plus, il permet aux parents de recevoir un conseil génétique et de bénéficier d'un dépistage prénatal lors d'une future grossesse. (HAS 2009, Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement)

1.1.6 Diagnostic : Test à la sueur

Seul le test à la sueur pose le diagnostic de la mucoviscidose. Il s'effectue, en laboratoire agréé, dès l'âge de cinq semaines, selon la méthode de Gibson et Cooke, par stimulation des glandes sudoripares par ionophorèse à la pilocarpine (agent parasymphomimétique), puis dosage du chlore extracellulaire, contenu dans la sueur (Storni, 2001) (Wang, 2002).

Les valeurs normales sont inférieures à 40 mmol/L, douteuses entre 40 et 60 mmol/L et pathologiques au-delà de 60 mmol/L.

Notons cependant que ce test à la sueur n'a pas une excellente sensibilité, notamment chez les porteurs des mutations R117 (Munck, 2005).

1.1.7 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose a beaucoup amélioré leur qualité de vie, leur permettant d'atteindre l'âge d'être parents : 34 déclarations de début de grossesse en 2009 (HAS, 2009).

Les principales cibles de la thérapeutique sont l'appareil respiratoire et le système digestif.

Au niveau pulmonaire, le but est de prévenir et traiter l'encombrement des bronches, l'insuffisance et les infections respiratoires. La kinésithérapie, associée ou non aux mucolytiques inhalés, permet le drainage physique des voies respiratoires, prévenant ainsi l'accumulation d'agents infectieux, à l'origine de la dégradation pulmonaire. La présence de microorganismes dans les expectorations induit la mise en place d'un traitement antibiotique, que ce soit par voie inhalée ou systémique. En cas d'exacerbation, le traitement antibiotique est plus lourd : cures intraveineuses de 14 à 21 jours. Au stade ultime, la transplantation pulmonaire est l'option thérapeutique du stade terminal de la mucoviscidose.

La prise en charge des troubles digestifs vise à prévenir les carences d'apport. La malabsorption, due à l'insuffisance pancréatique exocrine, est prévenue par l'apport médicamenteux d'enzymes pancréatiques et de vitamines (surtout liposolubles). L'hypercatabolisme énergétique peut être compensé par des compléments alimentaires hypercaloriques. Les troubles digestifs sont apaisés par des inhibiteurs de sécrétion d'acide, des spasmolytiques et l'acide ursodésoxycholique, en cas d'insuffisance hépatique.

Pourtant très consommateurs de temps, ces traitements doivent trouver quotidiennement leur place dans la vie personnelle et socioprofessionnelle.

Suite au dépistage systématique de la mucoviscidose dès la naissance, l'organisation de la prise en charge de la maladie a dû évoluer. Le patient est désormais suivi au sein d'une structure de soins, centrée sur le patient et son entourage : le Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

1.1.8 CRCM et Suivi des patients

Les CRCM sont présents dans chaque région administrative du territoire français.

Les CRCM ont été créés en 2002 pour coordonner les soins des patients, atteints de cette maladie. Leurs missions sont :

- la confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés,

- la définition de la stratégie thérapeutique,
- la coordination des soins,
- une activité de recherche,
- la mise en place d'une démarche d'évaluation.

Les consultations de suivi des patients sont pluridisciplinaires, puisque l'atteinte est multiviscérale. L'équipe pluridisciplinaire comprend un infirmier coordinateur, un kinésithérapeute, un diététicien, un psychologue, un assistant de service social et sur le plan médical, un pneumologue, un gastro-entérologue, un ORL, un diabétologue, un gynécologue, un radiologue, un bactériologiste, un rhumatologue, un chirurgien...

Il existe 49 CRCM sur le territoire français, 18 mixtes (adultes et enfants), 19 pédiatriques et 12 adultes (Figure 6 et Tableau I) (VLM 2009).

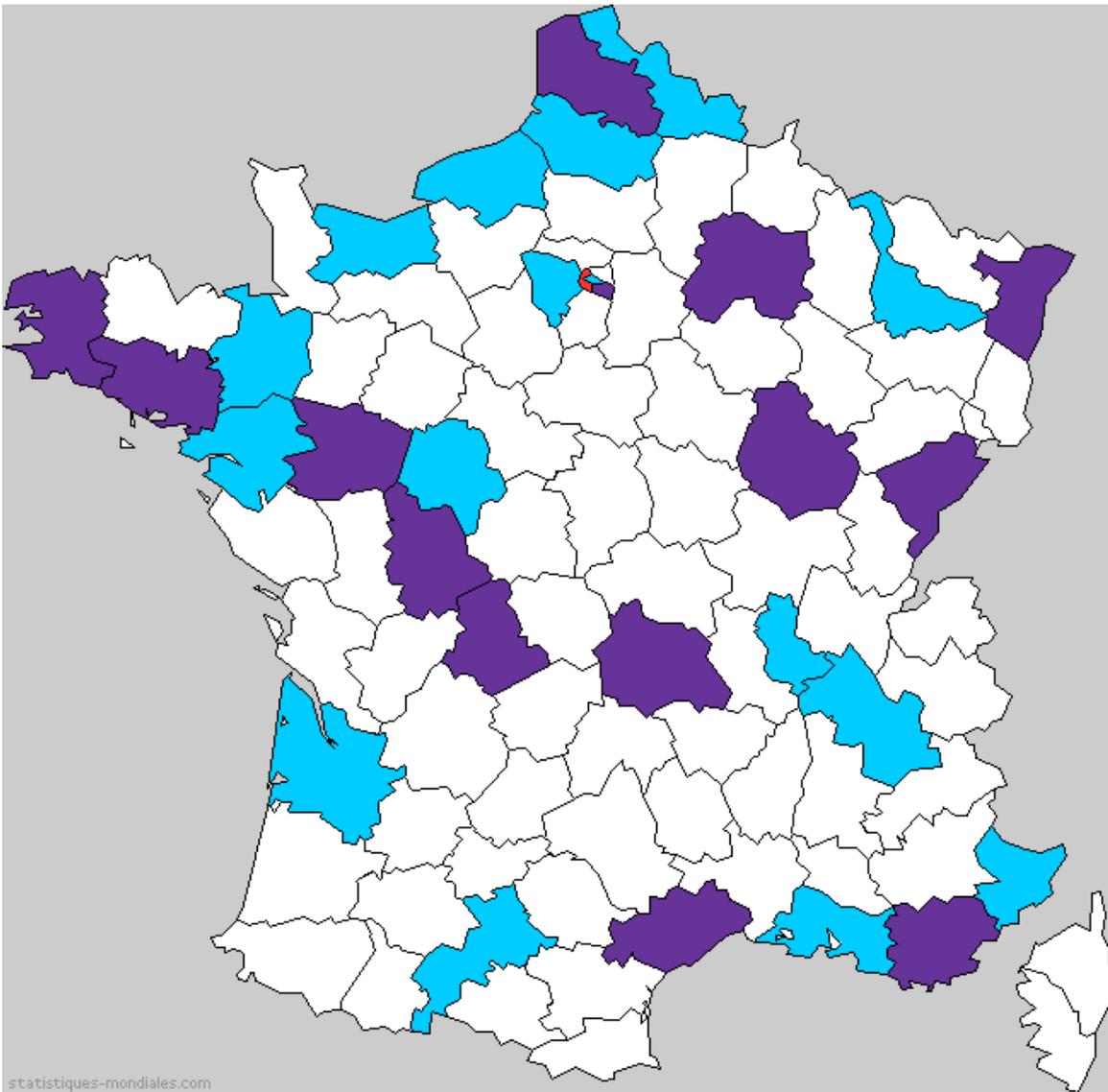


Figure 6 : Départements avec un CRCM pédiatrique (bleu), adulte (rouge) ou mixte (violet).

Tableau I : Villes avec un CRCM

CRCM Pédiatrique N = 19	CRCM Adulte N = 12	CRCM Mixte (enfants et adultes) N = 18
Amiens (80)	Grenoble (38)	Angers (49)
Bordeaux (33)	Lille (59)	Besançon (25)
Bron (69)	Marseille (13)	Caen (14)
Grenoble (38)	Nantes (44)	Clermont-Ferrand (63)
Le Chesnay (78)	Paris Cochin (75)	Créteil (94)
Le Havre (76)	Pessac (33)	Dijon (21)
Lille 5(9)	Pierre Bénite (69)	Dunkerque (59)
Lisieux (14)	Rennes (35)	Giens (83)
Marseille (13)	Suresnes (92)	Lens (62)
Nantes (44)	Toulouse (31)	Limoges (87)
Nice (06)	Tours (37)	Lorient/Vannes (56)
Paris Debré (75)	Vandœuvre-lès-Nancy (54)	Montpellier (34)
Paris Necker 7(5)		Poitiers (86)
Paris Trousseau (75)		Reims (51)
Rennes (35)		Roscoff (29)
Saint-Denis (974)		Rouen (76)
Toulouse (31)		Saint-Pierre (974)
Tours (37)		Strasbourg (67)
Vandœuvre-lès-Nancy (54)		

Les CRCM pédiatriques assurent la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose, dès le moment du dépistage et jusqu'à 18 ans. Les enfants sont suivis en général tous les deux à trois mois.

Au sein des CRCM, s'est développée récemment l'éducation thérapeutique pour aider les familles à mieux gérer le quotidien. Le CRCM pédiatrique du CHU de Nantes est l'un des deux centres nationaux de référence pour l'éducation thérapeutique. Lors de ces consultations, des séances d'éducation

thérapeutique sont souvent proposées aux familles, parents-enfants ensemble ou séparément. Depuis 2006, le CRCM de Nantes propose des sessions collectives pour les enfants d'une même classe d'âge. En moyenne six familles sont invitées, pour trois après-midi (espacés d'environ deux semaines) ou une journée, selon la tranche d'âge concernée.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique du patient sont nombreux et adaptés à l'âge de l'enfant mais surtout à sa demande, à celle de ses parents, au contexte. Ils sont proposés et négociés. Il existe quatre objectifs dits "de sécurité" (indispensables) :

- Repérer les signes d'alerte d'une exacerbation pulmonaire et exprimer une demande d'antibiotiques ;
- Connaître les aliments riches en graisse et adapter la dose d'enzymes pancréatiques (Créon®) selon la quantité de lipides du repas ;
- Repérer les situations justifiant une supplémentation en sel et en eau (sport, canicule et grosse chaleur) ;
- Tenir compte des horaires des séances de kinésithérapie respiratoire pour le choix des aérosols selon les produits.

1.2 Infections pulmonaires dans la mucoviscidose

1.2.1 Physiopathologie

Le mucus visqueux empêche l'épithélium muco-ciliaire de l'arbre trachéo-bronchique de fonctionner, favorisant ainsi la stagnation et la prolifération bactérienne, à l'origine de nombreuses infections respiratoires (Figure 7).

De plus, de nombreuses bactéries possèdent des facteurs d'adhérence aux muqueuses (pili, protéine de surface) ou sécrètent du biofilm.

L'hyperviscosité progressive du mucus bronchique freine de plus en plus l'évacuation des impuretés et favorise l'adhérence des micro-organismes. D'enfants pouvant être peu symptomatiques, on passe à des adultes gravement atteints, avec une insuffisance respiratoire.

Chez le nouveau-né, l'atteinte virale prédomine avec des infections dues aux rhinovirus ou au virus respiratoire syncytial. Ces infections virales préparent le terrain pour les infections bactériennes récurrentes, agressives évoluant vers la chronicité.

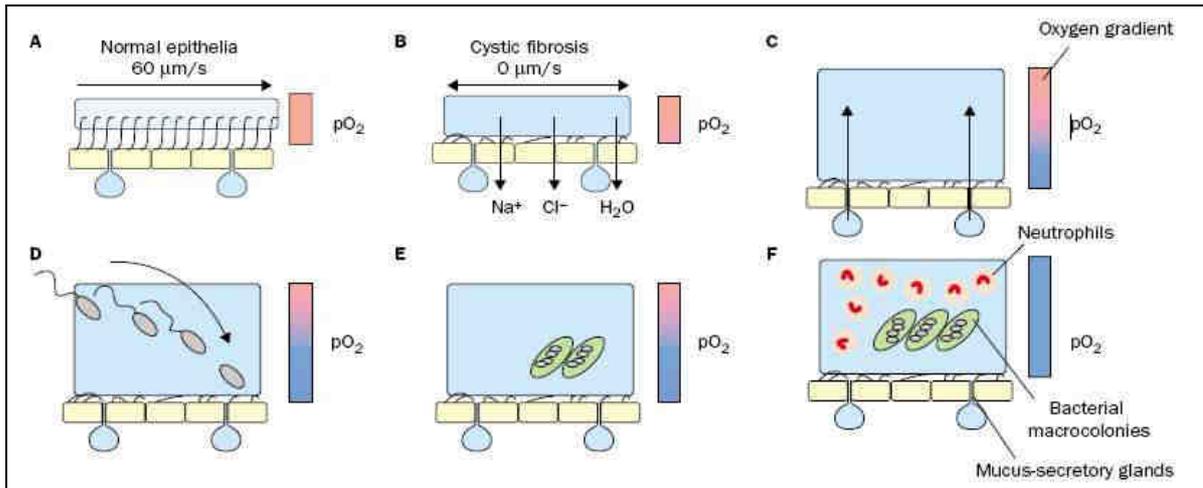


Figure 7 : Processus infectieux dans la mucoviscidose (mucus en bleu, cellules épithéliales en jaune, gradient d'oxygène en bleu et rouge).L'absence de sécrétion en Cl^- engendre une hyperabsorption d'eau et d'ions sodium (Na^+). La clairance mucociliaire normale normale (A) ne fonctionne plus chez les patients atteints de mucoviscidose. (B). Le mucus s'épaissit et devient visqueux (C). Il est alors propice à l'infection bactérienne (D). Formation de microcolonies et de biofilm (E). Difficulté du système immunitaire à combattre les bactéries (F) (Worlitzsch et al., 2002)

L'une des particularités de la mucoviscidose est le passage à la colonisation ou à l'infection chronique. Cette chronicité va concerner surtout les souches de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*.

S.aureus est capable de modifier son métabolisme afin de pénétrer dans les cellules et d'y rester en quiescence. Ainsi, il échappe aux défenses de l'organisme et aux traitements antibiotiques.

Les souches de *P.aeruginosa* ont un phénotype non mucoïde, au début de la colonisation, mais rapidement elles produisent un biofilm qui leur donne un aspect mucoïde.

Une caractéristique des enfants atteints de mucoviscidose est la présence persistante de polynucléaires au niveau du tractus respiratoire, due à la présence quasi en permanence de bactéries induisant une réaction inflammatoire.

1.2.2 Principales bactéries impliquées dans la mucoviscidose.

1.2.2.1 Haemophilus influenzae

La colonisation bactérienne des bronches commence généralement par *Haemophilus influenzae*. C'est le germe le plus fréquent chez l'enfant de moins d'un an (Rosenfeld, 2003). Dans la mucoviscidose, *Haemophilus influenzae* possède rarement de capsule et donc n'est pas typable. Il ne peut pas être prévenu par la vaccination. Ce bacille à Gram négatif est un commensal des voies aériennes supérieures et son pouvoir pathogène repose sur ses propriétés d'adhérence aux cellules de l'arbre trachéo-bronchique et sur son activité protéasique contre les immunoglobulines A.

En 2005, *H. influenzae* était présent en France chez 50,5 % des patients âgés de 0 à 4 ans. En 2009, cette proportion tombe à 38,4 % (VLM 2009).

1.2.2.2 Staphylococcus aureus

La colonisation est suivie de *Staphylococcus aureus* ou staphylocoque doré. C'est le deuxième micro-organisme le plus isolé du tractus respiratoire des enfants de moins de dix ans. Ce cocci à Gram positif est présent dans la flore commensale cutanée (Figure 8).

Il colonise les muqueuses et la peau de l'homme et principalement les fosses nasales chez les enfants atteints de mucoviscidose. La transmission est surtout interhumaine par les mains. C'est le premier pathogène reconnu comme responsable d'infection broncho-pulmonaire, chez les jeunes enfants.

Le diagnostic de colonisation par *S. aureus* repose sur la clinique, associée à sa présence dans les crachats. Son seuil de détection, dans les expectorations, est fixé à 10^2 UFC/mL (UFC = unité formant colonie), permettant de le détecter précocement.

En 2005, les souches de *S. aureus* restent assez sensibles à la méticilline ou oxacilline. Elles étaient présentes chez 57,7 % des enfants de 0 à 4 ans. Mais en 2009, ce taux chute à 49,6 %. Le taux de colonisation par *S.aureus* le plus fort est retrouvé chez les enfants de 10 à 15 ans (Valenza, 2008).

La prévalence de souches méticillino-résistantes (SARM) est de 3,3 % chez les 0-4 ans et atteint 12,9 % chez les 15-19 ans, en France (VLM, 2009). Aux Etats-Unis, le taux de SARM oscille entre 6 à 20 % (Miller, 2003).

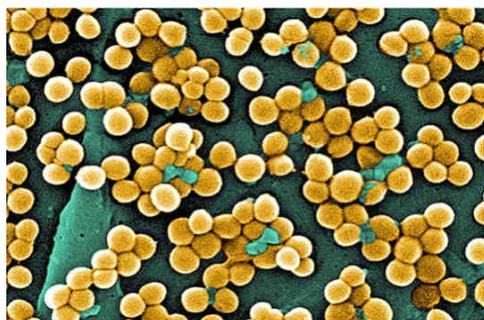
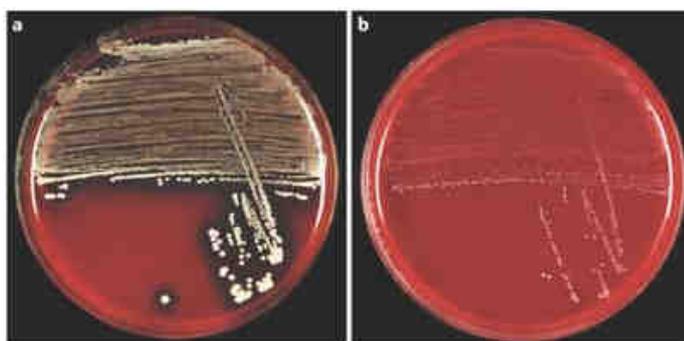


Figure 8 : Staphylocoque doré

Des formes auxotrophes de *S. aureus* peuvent exister au niveau du tractus respiratoire des patients atteints de mucoviscidose. Ce sont des variants à petites colonies de *S. aureus* appelées « Small Colony Variants » (SCV), responsables de la persistance de *S. aureus* au niveau des bronches et donc de la récurrence des infections à ce microorganisme (Von Eiff, 2006). En effet ces SCV ont la particularité de pénétrer par endocytose dans les cellules non phagocytaires, de persister et de se répliquer au sein des cellules (Sadowska, 2002).



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Figure 9 : Colonies de *Staphylococcus aureus* normal (a) et Small Variant Colony (Proctor, 2006)

Ces SCV sont des souches auxotrophes vis-à-vis de facteurs intervenant dans les fonctions respiratoires et/ou de la thymidine. Elles ont une croissance beaucoup plus lente, d'où une certaine difficulté de détection et d'isolement au laboratoire de microbiologie (Figure 9). Au niveau clinique, une moindre efficacité de certains antibiotiques comme les bêta-lactames est observé. L'utilisation répétée et au long court du cotrimoxazole (Bactrim®) est fortement suspectée d'induire de telles souches. La prévalence de SCV chez les patients atteints de mucoviscidose est de 2% environ (Besier, 2007).

1.2.2.3 *Pseudomonas aeruginosa* ou Bacille pyocyanique

La colonisation se poursuit avec *Pseudomonas aeruginosa*, bacille à Gram négatif non fermentant aérobie strict. C'est une bactérie saprophyte des milieux aquatiques (eaux, sols humides, végétaux) (Figure 10).

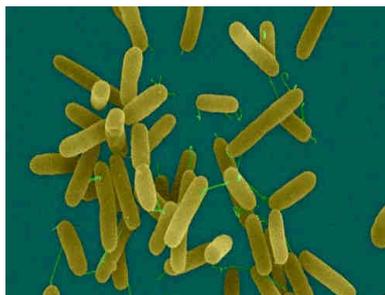


Figure 10 : *Pseudomonas aeruginosa*

Les réservoirs de ce bacille, soit les sources potentielles d'infections, sont les siphons, les humidificateurs d'ambiance, les chasse d'eau, les bains tourbillonnants, les piscines, mais aussi l'environnement des malades (fruits et légumes crus, l'eau d'un vase, le linge humide ou encore les éponges) (Figures 11, 12 et 13).



Figure 13 : Siphon



Figure 12 : Éponge



Figure 11 : Fruits et Légumes

Il peut aussi exister à l'état saprophyte chez l'Homme.

Tout comme *S. aureus*, le diagnostic de colonisation par *P. aeruginosa* repose sur la clinique, associée à sa présence dans les crachats. Son seuil de détection, dans les expectorations, est fixé à 10^2 UFC/mL, permettant de le détecter précocement.

L'infection/colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* représente un tournant dans l'évolution de la maladie. La prise en charge précoce a un effet positif sur l'évolution clinique, la fonction respiratoire et la densité bactérienne au niveau du tractus respiratoire. La primocolonisation peut se voir dès les premiers mois de vie, mais se produit en général entre huit et dix ans (Mariani-Kurkdjian, 2003). *P. aeruginosa* est présent chez 26 % environ des patients de 0 à 9 ans et atteint sa fréquence la plus élevée chez les 30-34 ans : 76,4 % des patients concernés (VLM, 2005 ; Döring, 2000).

Une caractéristique microbiologique de *P. aeruginosa* dans la mucoviscidose est l'existence de différents aspects phénotypiques des colonies. Lors de la primocolonisation, les souches sont non mucoïdes ; puis, quand l'infection devient chronique, elles prennent un aspect mucoïde (Figure 14). Ces souches de *P.aeruginosa* produisent alors une matrice d'exopolysaccharides composée d'alginate appelée aussi « slime ». Elles vivent sous cette forme de biofilm, communiquent entre elles, échappant ainsi à la phagocytose et à l'action des antibiotiques (Drenkard, 2003).



Figure 14 : Colonies de *Pseudomonas aeruginosa* mucoïde avec un aspect mucoïde

Lors de la primocolonisation, l'éradication, certes transitoire, peut être obtenue. Mais quand la colonisation chronique est établie, l'éradication de *P. aeruginosa* au niveau des voies respiratoires, devient illusoire.

La précocité de mettre en évidence *P. aeruginosa* dans les prélèvements microbiologiques est capitale pour instaurer une antibiothérapie rapide et adaptée pour éviter et retarder l'apparition de souches mucoïdes. La distinction entre colonisation et infection n'est pas évidente. Un consensus européen a défini quatre stades de colonisation/infection à *P.aeruginosa* (Tableau II) (Döring, 2000).

Tableau II : Stades de colonisation/infection par *P. aeruginosa*, selon Döring

Lung colonization by <i>P. aeruginosa</i>	Presence of <i>P. aeruginosa</i> in the bronchial tree without direct (inflammation, fever, etc.) or indirect (specific antibody response) signs of infection and tissue damage.
Chronic lung colonization by <i>P. aeruginosa</i>	Presence of <i>P. aeruginosa</i> in the bronchial tree for at least 6 months, based on at least three positive cultures with at least one month in by intervals between them without direct (inflammation, fever etc.) or in direct (specific antibody response) signs of infection and tissue damage.
Lung infection by <i>P. aeruginosa</i>	Presence of bacteria in the bronchial tree with direct (inflammation, fever etc.) or indirect (specific antibody response) signs of infection and tissue damage. Infection can also be diagnosed on the basis of a positive antibody response in at least two examinations for patients who do not expectorate and present negative bacterial cultures.
Chronic lung infection by <i>P. aeruginosa</i>	Presence of <i>P. aeruginosa</i> in the bronchial tree for at least 6 months, based on at least three positive cultures with at least one month intervals between them with direct (inflammation, fever, etc.) or indirect (specific antibody response) signs of infection and tissue damage. Chronic infection can also be diagnosed on the basis of a positive antibody response in at least two examinations for patients who do not expectorate and present negative bacterial cultures.

1.2.2.4 *Burkholderia complexe cepacia*

Le complexe *Burkholderia cepacia* est un bacille de Gram négatif non fermentant aérobie strict. C'est également une bactérie des milieux humides, (eau et sol, milieu hospitalier). Sa présence a également été démontrée dans les plantes comme les bulbes d'oignons. *B. cepacia* est une bactérie d'intérêt

industriel, utilisée dans l'agriculture comme biodégradant. En effet, elle produit des substances antibactériennes et antifongiques. La transmission de *B. cepacia* est soit interhumaine, soit environnementale (nébuliseurs, réservoirs industriels).

En France, la prévalence était de 2,5 % en 2005 et de 2,1 % en 2009. L'âge moyen de la population colonisée était de 19 ans environ. L'âge d'acquisition pour la primocolonisation était de 15,8 ans.

L'espèce *B. cepacia* est divisée en génomovars, souches phénotypiquement similaires mais génotypiquement différentes. A l'heure actuelle, dix génomovars sont décrits. Les principaux isolés sont le génomovar II avec *B. multivorans*, le génomovar III avec *B. cenocepacia*. Le taux de mortalité lié à *B. cepacia* est de 7,2 % en 2005. Les patients colonisés par *B. cepacia* le sont de façon chronique.

B. cepacia possède un haut pouvoir pathogène, pouvant induire l'apparition d'un « syndrome cepacia », bactériémie associée à une pneumonie nécrosante. La mortalité est plus élevée chez les patients colonisés par *B. cepacia*, que chez ceux qui ne le sont pas (VLM 2009).

B.cepacia est une bactérie résistante à de nombreux antiseptiques (povidone iodée ou Bétadine® et chlorhexidine) et antibiotiques, dont la colistine.

1.2.2.5 Autres bacilles à Gram négatif non fermentants

P. aeruginosa est le principal pathogène à Gram négatif non fermentant isolé dans les expectorations des patients atteints de mucoviscidose. De nouvelles espèces bactériennes à Gram négatif, non fermentantes, émergent depuis plusieurs années. Bien que leur implication clinique soit encore mal connue, leur isolement et leur identification sont très importants pour optimiser la prise en charge des ces patients.

1.2.2.5.1 Achromobacter xylosoxidans

A.xylosoxidans est un bacille à Gram négatif, ubiquitaire retrouvée dans le sol et les eaux (eaux du robinet, nébuliseurs) et les milieux hydriques hospitaliers

(Figure 15). Colonisant la peau et les muqueuses humaines, ce micro-organisme peut être isolé dans la flore colique et peut être transmis lors de soins et être à l'origine d'infections nosocomiales, notamment chez des patients immunodéprimés : c'est donc un pathogène opportuniste. (Kumar, 2006).

Cette bactérie est résistante aux antibiotiques en particulier aux aminosides et aux antiseptiques (ammoniums quaternaires).

La prévalence de colonisation ou d'infection par *A. xylosoxidans* varie de 1,1 % à 7 % selon les études (Lambiase, 2006) (De Baets, 2007).

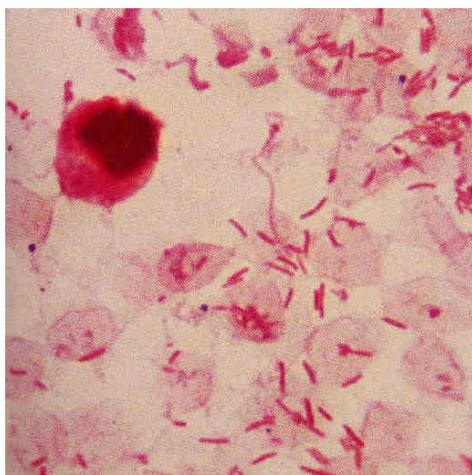


Figure 15 : *Achromobacter xylosoxidans*, après coloration de Gram

1.2.2.5.2 *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia, bacille à Gram négatif non fermentant est une bactérie retrouvée aussi dans des milieux humides (eau et sol, milieu hospitalier) ou les plantes. *S. maltophilia* est capable d'adhérer au plastique, survivre dans les liquides de dialyse et solutés injectables. La virulence de cette bactérie repose sur l'existence de nombreuses enzymes et la synthèse de biofilm, lui permettant de persister dans le tractus respiratoire (Waters, 2007).

S. maltophilia peut exister au niveau de la gorge, des mains et des fèces de sujets sains (Waters, 2007).

La prévalence de *S. maltophilia* augmente depuis plusieurs années et varie selon les études de 9 à 15 % (Valenza, 2007 ; Lambiase, 2006).

1.2.2.5.3 Autres bacilles

D'autres bactéries appartenant aux genres *Pandorea*, *Ralstonia* et *Inquilinus* peuvent être isolées. En raison de l'isolement et de l'identification difficile, la prévalence de ces bactéries n'est pas encore connue.

1.2.2.6 Mycobactéries non tuberculeuses

Les espèces de Mycobactéries atypiques (non tuberculeuse) peuvent être également retrouvées dans le tractus respiratoire de patients atteints de mucoviscidose (Rosenfeld, 2003). Ce sont des bacilles acido-alcoolo-résistants qui peuvent vivre en saprophytes chez l'Homme. La pathogénie de ces bactéries dans la mucoviscidose est reconnue. La transmission n'est pas encore élucidée. La prévalence des Mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose est de 5 % à 15 % selon les études (Le Bourgeois, 2005). L'espèce la plus fréquemment isolée en France est *Mycobacterium abscessus*. Aux Etats-Unis par contre, c'est l'espèce *Mycobacterium avium* intracellulaire qui est prépondérante.

En résumé, dès la naissance, la majorité des patients atteints de mucoviscidose, sont infectés par des bactéries, au niveau respiratoire.

H. influenzae et *S. aureus* sensible à l'oxacilline ou méticilline prédominent dans l'enfance et l'adolescence, alors que *P. aeruginosa* devient majoritaire à l'âge adulte. La proportion de *S. aureus* résistant à la méticilline, *S. maltophilia* et *B. cepacia* est à peu près constante tout au long de la vie des patients atteints de mucoviscidose (Figure 16).

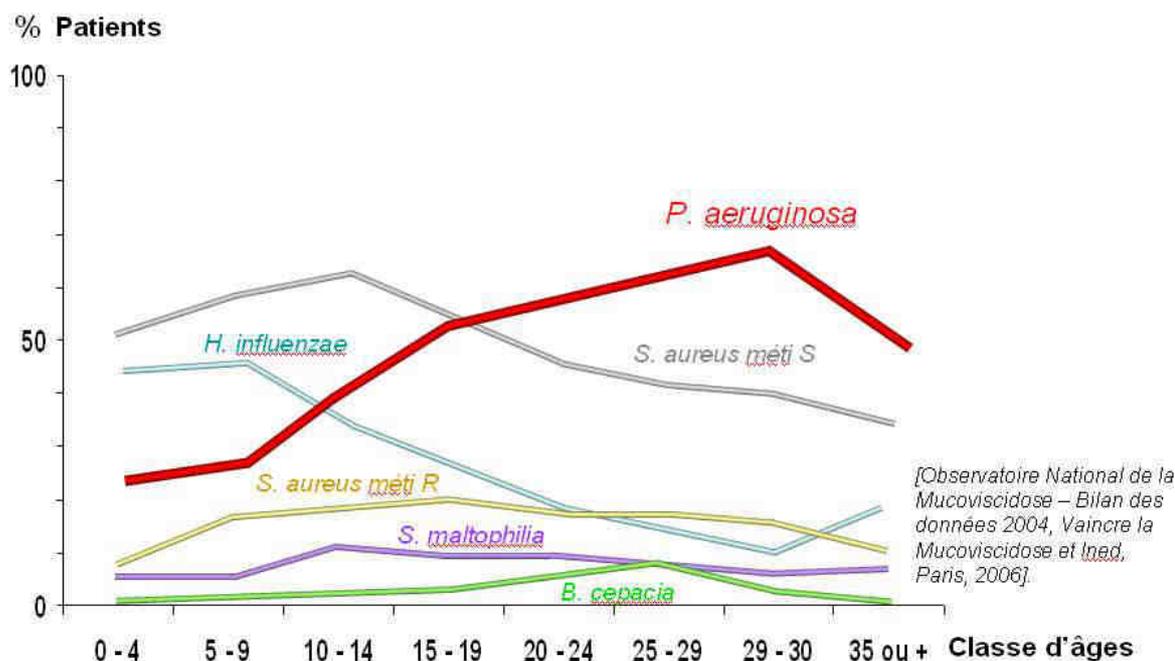


Figure 16 : Prédominance selon l'âge, des bactéries infectant les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose en 2004. [Observatoire National de la Mucoviscidose - Bilan des données 2004, Vaincre la Mucoviscidose et Ined, Paris, 2006]

1.3 Diagnostic microbiologique

1.3.1 Prélèvements

La conférence de consensus de la Société Française de Pédiatrie recommande une surveillance bactériologique régulière, adaptée dès le diagnostic de mucoviscidose. Cette surveillance repose sur la réalisation de prélèvements respiratoires, entre un et trois mois (Conférence de consensus pédiatrie 2002).

Différents prélèvements bactériologiques peuvent être réalisés. Le lavage broncho-alvéolaire est la méthode de référence, mais il est peu usité, du fait de son caractère invasif. L'ECBC ou examen cytobactériologique des crachats est le plus couramment réalisé. Dès deux ans, les enfants apprennent à cracher, par des jeux. Mais s'ils sont non sécrétants, un écouvillonnage oro-pharyngé peut être réalisé.

Bien qu'il soit facile d'exécution, le prélèvement de l'ECBC doit être pratiqué en respectant un certain nombre de consignes. Il faut recueillir le crachat de préférence le matin, au réveil, après s'être rincé la bouche à l'eau. Il peut être

réalisé aussi lors d'un effort de toux, plus ou moins stimulé par la kinésithérapie respiratoire.

Les expectorations sont recueillies dans un flacon stérile, qui doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire d'analyses bactériologiques, à température ambiante. Certaines bactéries étant fragiles et ne supportant pas des températures basses, il faut éviter de mettre le prélèvement au réfrigérateur.

1.3.2 Examen bactériologique microscopique

La qualité de l'expectoration est évaluée après la coloration de Gram, permettant de dénombrer les polynucléaires et les cellules épithéliales. Selon le résultat, l'expectoration se classe en cinq classes, selon la méthode de Bartlett (Tableau III).

Les expectorations des classes 1 à 3 étant salivaires, seuls les prélèvements de classes 4 et 5 sont acceptables pour la mise en culture. Les expectorations de classe 5 sont de bonne qualité avec peu de cellules épithéliales et présence de nombreux polynucléaires.

Tableau III : Interprétation de l'examen microscopique selon la méthode de Bartlett

Classes	Cellules par champ	
	Cellules épithéliales	Polynucléaires
1	> 25	< 10
2	> 25	10-25
3	> 25	> 25
4	10-25	> 25
5	< 10	> 25

1.3.3 Ensemencement et Culture

Avant la mise en culture, les expectorations doivent être fluidifiées par une solution fluidifiante type digesteur, contenant de la trypsine, pour hydrolyser le mucus bronchique. Ensuite, il est recommandé d'ensemencer

divers milieux spécifiques pour la recherche des espèces bactériennes isolées lors de mucoviscidose (tableau IV).

Tableau IV : Milieux de culture à ensemercer en fonction de la bactérie.

Bactéries	Milieux recommandés
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gélose au sang cuit ou gélose <i>Haemophilus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gélose au mannitol ou gélose chromogène spécifique <i>S.aureus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gélose sélective (gélose cétrémide)
<i>Burkholderia cepacia</i>	Gélose sélective cepacia
Autres bacilles à gram négatif	Gélose au sang ou gélose type Mac Conkey

Un dénombrement doit être réalisé pour permettre la détection d'au moins 10^2 bactéries ou UFC/mL. Les milieux sont incubés pendant 24 heures à 5 jours.

1.3.4 Identification

La connaissance de l'écologie bactérienne des patients est primordiale pour permettre une prise en charge thérapeutique optimale. L'identification des bactéries cultivées sur milieux sélectifs est biochimique, voire moléculaire.

1.3.5 Interprétation des résultats

Le dénombrement des espèces bactériennes dépend de trois critères (Rémic, 2010).

Pour les patients non encore connus comme colonisés par *S. aureus* ou *P. aeruginosa*, le seuil inférieur de dénombrement est de :

- 10^2 UFC/mL pour *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *Burkholderia* complexe *cepacia*.
- 10^5 UFC/mL pour *Haemophilus influenzae*.

Chez les patients déjà connus comme colonisés à *S. aureus* (plus de trois prélèvements positifs), mais non colonisés à *P. aeruginosa*, le seuil inférieur de dénombrement est de :

- 10^2 UFC/mL pour *P. aeruginosa* et *Burkholderia* complexe *cepacia*.
- 10^5 UFC/mL pour *S. aureus* et les autres germes.

Enfin, chez les patients déjà connus comme colonisés à *S. aureus* et à *P. aeruginosa*, le seuil inférieur de dénombrement est de :

- 10^2 UFC/mL pour *Burkholderia* complexe *cepacia*.
- 10^5 UFC/mL pour les autres germes.

1.3.6 Antibiothérapie

Les patients atteints de mucoviscidose présentent des particularités pharmacocinétiques qui doivent être prises en compte pour la prescription des antibiotiques. La posologie des antibiotiques et la durée du traitement devront être adaptées, non seulement à la sensibilité des bactéries, mais aussi aux caractéristiques pharmacocinétiques de ces patients (Conférence de consensus pédiatrie 2002). Le volume de distribution est augmenté, ainsi que l'élimination rénale ; ce qui explique des doses élevées d'antibiotiques.

Le traitement sera fonction des principales bactéries impliquées dans la maladie

1.3.6.1 *Haemophilus influenzae*

Le traitement recommandé pour éradiquer *Haemophilus influenzae* est simple et repose sur l'amoxicilline, seule ou associée à l'acide clavulanique.

1.3.6.2 *Staphylococcus aureus*

Le traitement recommandé pour éradiquer ou diminuer l'inoculum de *S.aureus* dépend de la sensibilité à l'oxacilline :

- Si *S. aureus* est sensible à l'oxacilline ou méticilline (méti-S), le traitement repose sur l'administration *per os* d'une pénicilline M comme la cloxacilline (Orbénine®) ou d'amoxicilline associé à l'acide clavulanique (Augmentin®) pendant quatorze jours.
- Si *S. aureus* est résistant à la méticilline (SARM): le traitement repose sur la pristinamycine ou le linézolide.

L'antibiothérapie antistaphylococcique s'envisage dans 3 situations : les traitements prophylactiques (primaire et secondaire) et les exacerbations.

L'antibioprophylaxie primaire n'est pas recommandée. En effet, ce traitement préventif semble lié à l'émergence plus précoce de la colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*. Seul le traitement des exacerbations est recommandé.

1.3.6.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Le traitement de la primocolonisation à *P. aeruginosa* comporte :

- soit l'association de 2 antibiotiques bactéricides par voie IV pendant 2 à 3 semaines (une β -lactamine, telle la ceftazidime, et un aminoside, telle la tobramycine), suivis ou non de la colistine en aérosol pendant 3 à 6 mois. L'administration de la ceftazidime est prescrite en 3 à 4 injections quotidiennes ou en perfusion continue. La tobramycine est prescrite en dose unique journalière, de moindre toxicité rénale et auditive. Ce traitement est effectué à l'hôpital, essentiellement chez l'enfant de moins de 5 ans. Son efficacité est contrôlée par des ECBC mensuels.
- soit l'administration pendant 3 semaines de la ciprofloxacine *per os* (seule fluoroquinolone utilisable chez l'enfant) associée à des aérosols de colistine. Ce protocole danois est de plus en plus prescrit en France. Son efficacité est contrôlée aussi par des ECBC mensuels. S'il y a une persistance de *P.aeruginosa*, le traitement est poursuivi pendant 6 mois.

Le traitement des infections chroniques vise à diminuer l'inoculum bactérien, à espacer les exacerbations et à ralentir la dégradation pulmonaire.

Le traitement des exacerbations est recommandé et se fait par voie IV. Les antibiotiques utilisés dépendent du dernier antibiogramme et des traitements

antérieurs. Une bithérapie par une β -lactamine et un aminoside (tobramycine) pendant au moins 2 semaines est préconisée.

Le traitement systématique de l'infection chronique repose sur des cures trimestrielles d'antibiotiques par voie IV ou *per os* avec des aérosols de tobramycine ou de colistine. Mais de plus en plus, on réduit l'antibiothérapie et on traite selon les signes cliniques et/ou l'état général.

1.3.6.4 Autres espèces bactériennes

Pour *S. maltophilia*, le traitement recommandé voit l'utilisation de sulfaméthoxazole associé au triméthoprime (Bactrim®) ou l'association ticarcilline + acide clavulanique (Claventin®).

Pour *A. xylosoxidans*, l'association pipéracilline-imipénème semble le traitement le plus adapté.

Pour *B. cepacia*, le traitement devra tenir compte de l'antibiogramme, car c'est une bactérie résistante à de nombreux antibiotiques.

2 Suivi des enfants au CRCM pédiatrique de Nantes en 2010

L'objectif de mon travail était d'étudier les flores bactériennes respiratoires des enfants atteints de mucoviscidose, suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) de Nantes en 2010

Nous avons calculé la prévalence des principales bactéries impliquées dans la mucoviscidose.

Nous avons également étudié la sensibilité et la résistance aux antibiotiques des souches de *S.aureus* et de *P.aeruginosa* en 2010.

Après une présentation du CRCM pédiatrique de Nantes, nous exposerons la méthode et les résultats de notre étude

2.1 Présentation du CRCM pédiatrique de Nantes

Le CRCM pédiatrique est sous la responsabilité du Docteur Valérie David. Elle est entourée d'une équipe d'éducation thérapeutique composée :

- d'un autre médecin pneumopédiatre: Marie Verstraete,
- d'une infirmière puéricultrice de recherche clinique en éducation thérapeutique : Colette Berville,
- de trois infirmières coordinatrices : Véronique Loppinet, Fabienne You et Dominique Chevalier-Chailleux,
- d'un kinésithérapeute : Valérie Dumas,
- d'un technicien pour les Épreuves Fonctionnelles Respiratoires : André Doucet
- d'une psychologue Pilar Leger,
- d'une diététicienne : Valérie Boscher

- d'une assistante sociale Hélène Diquelou
- d'une secrétaire-coordinatrice : Roselyne Sauzeau-Bertin,

Le laboratoire de microbiologie du CHU de Nantes (avec Jocelyne Caillon, microbiologiste de référence) a un rôle important dans la prise en charge des prélèvements respiratoires des patients.

L'éducation thérapeutique du patient entre bien dans le cadre de la loi HPST, abolissant les frontières verticales de hiérarchisation des professions, puisque l'ensemble des professions médicales et paramédicales, notamment les libéraux, participe au programme.

2.2 Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective des données bactériologiques obtenues, après analyses des prélèvements respiratoires, effectués chez les enfants suivis au CRCM de Nantes en 2010. Ces données ont été analysées à partir des fiches du laboratoire de bactériologie du CHU de Nantes.

La prévalence de chacune des bactéries est représentée par le pourcentage de patients, chez lesquels ces bactéries ont été isolées au moins une fois au cours de l'année 2010.

Nous avons également effectué une analyse de la sensibilité et de la résistance aux antibiotiques des principales espèces bactériennes.

2.3 Résultats

2.3.1 Enfants suivis au CRCM pédiatrique

Le nombre d'enfants atteints de mucoviscidose, venus au moins une fois au CRCM pédiatrique de Nantes en 2010, était de 105. Au cours de l'année 2010, 12 enfants, ayant atteint l'âge de 18 ans, sont désormais suivis au CRCM adulte.

Le nombre de patients atteints de mucoviscidose augmente chaque année. Depuis 2002 avec le dépistage systématique chez tous les nouveau-nés, le nombre de cas de mucoviscidose diagnostiquée ne cesse de croître. Cependant, le nombre d'enfants suivis au CRCM pédiatrique stagne, car, en grandissant, ils passent au CRCM adulte. C'est donc le CRCM adulte qui voit une augmentation régulière du nombre de patients.

La répartition des enfants selon l'âge est colligée dans la figure ci-dessous (Figure 17). Les enfants suivis au CRCM pédiatrique de Nantes étaient en moyenne 5 par classe d'âge de 0 à 18 ans. En 2010, on comptait 26 enfants âgés de 0 à 4 ans et 48 entre 0 et 9 ans.

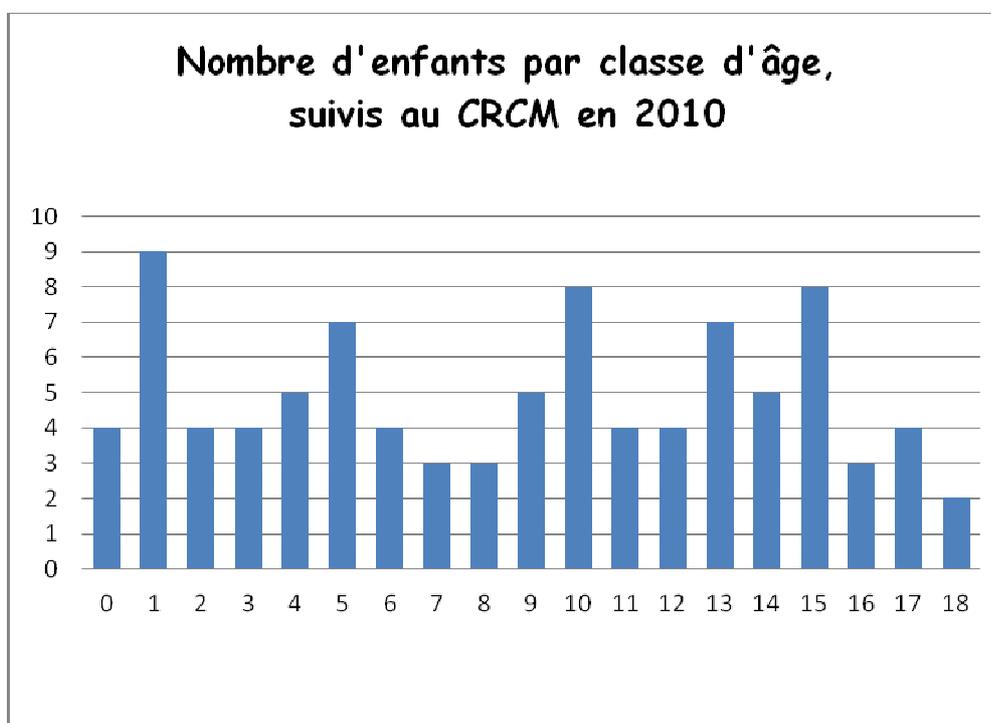


Figure 17 : Nombre d'enfants par classe d'âge, suivis au CRCM en 2010.

La proportion de filles était légèrement supérieure : 53 % *versus* 47 % de garçons (Figure 18).

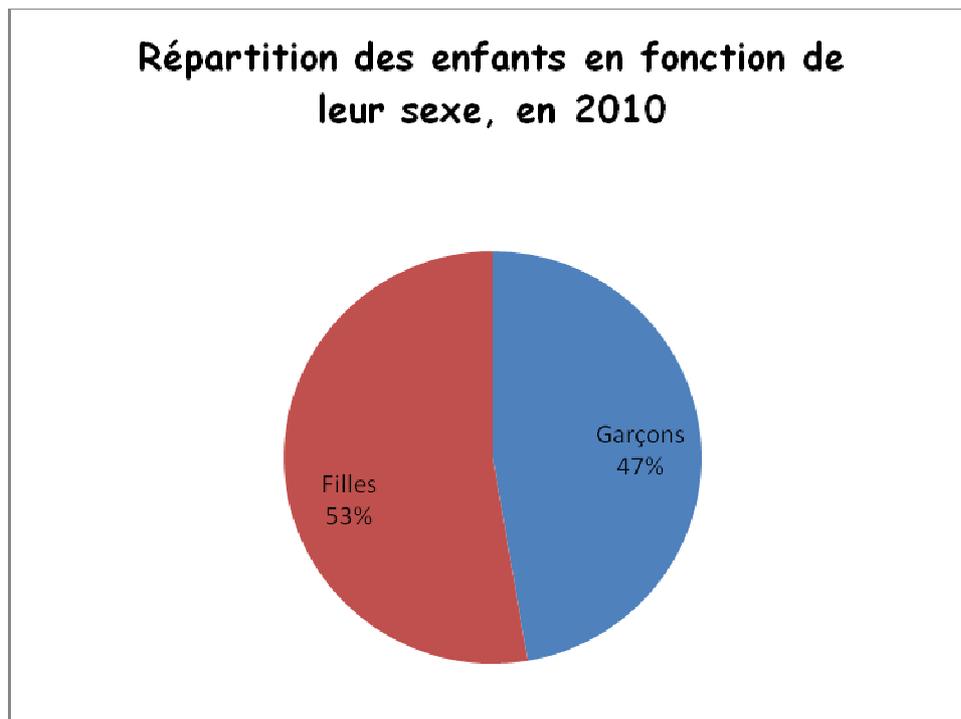


Figure 18 : Répartition des enfants en fonction de leur sexe, en 2010, au CRCM pédiatrique de Nantes.

2.3.2 Prélèvements respiratoires réalisés en 2010

Selon l'état clinique de l'enfant et ses antécédents infectieux, lors des visites trimestrielles au CRCM, un prélèvement des expectorations, avait été réalisé.

Le nombre de prélèvements respiratoires effectués chez les enfants suivis au CRCM de Nantes et reçus au laboratoire de microbiologie en 2010 était de 323.

Chaque enfant a donc eu, en moyenne, 3,08 (323/105) prélèvements en 2010.

Durant l'année 2012, 351 souches bactériennes ont été isolées. Le nombre d'enfants avec au moins un isolement d'une bactérie pathogène était de 70, soit 66,7 % des enfants suivis à Nantes, en 2010. 30 enfants seulement n'avaient aucune bactérie pathogène dans leurs expectorations. Certains enfants étaient colonisés par plusieurs bactéries

2.3.3 Répartition et Prévalence des principales bactéries isolées

Après dédoublement des souches, c'est-à-dire en ne tenant compte que d'une bactérie de même espèce et de même antibiotype par patient, 141 souches ont été répertoriées. La répartition des souches isolées en fonction des espèces bactériennes est présentée dans le tableau suivant (Tableau V).

Tableau V : Répartition des souches bactériennes isolées en 2010.

Espèces bactériennes :	Nombre de souches isolées :	Proportion
<i>H.influenzae</i>	8	5,67 %
<i>S.aureus</i>	80	56,7 %
<i>P.aeruginosa</i>	30	21,3 %
<i>B.cepacia</i>	1	0,71 %
<i>A.xylosoxidans</i>	4	2,84 %
<i>S.maltophilia</i>	15	10,6 %
Autres bactéries	3	2,13 %
TOTAL	141	100 %

2.3.4 *Haemophilus influenzae*

Au CHU de Nantes, en 2010, 7,62 % (8/105) des enfants suivis sont colonisés par *Haemophilus influenzae*.

2.3.5 *Staphylococcus aureus*

Au CHU de Nantes, en 2010, 76,2 % (80/105) des enfants suivis sont colonisés par *S. aureus*. Les souches déficientes (ou Small Variant Colony) ont été retrouvées chez 7 enfants.

Ces souches de *S. aureus* étaient sensibles à l'oxacilline, dans 81,3 % des cas (Tableau VI).

Tableau VI : Isolement des souches de *S. aureus* en fonction de l'âge.

<i>Staphylococcus aureus</i>	TOTAL	Méti-S	Méti-R	Déficients (méti-R)
Enfants	80	65 (81,3%)	8 (10%)	7(8,7%)
0-3 ans	15	13	2	0
4-7 ans	9	8	0	1
8-11 ans	21	17	1	3
12-15 ans	24	20	3	1
16-17 ans	11	7	2	2

La présence de *S. aureus* est maximale pendant l'enfance et l'adolescence (15 à 17 ans), à Nantes (Figures 19 et 20). Puis elle diminue au profit d'autres souches bactériennes.

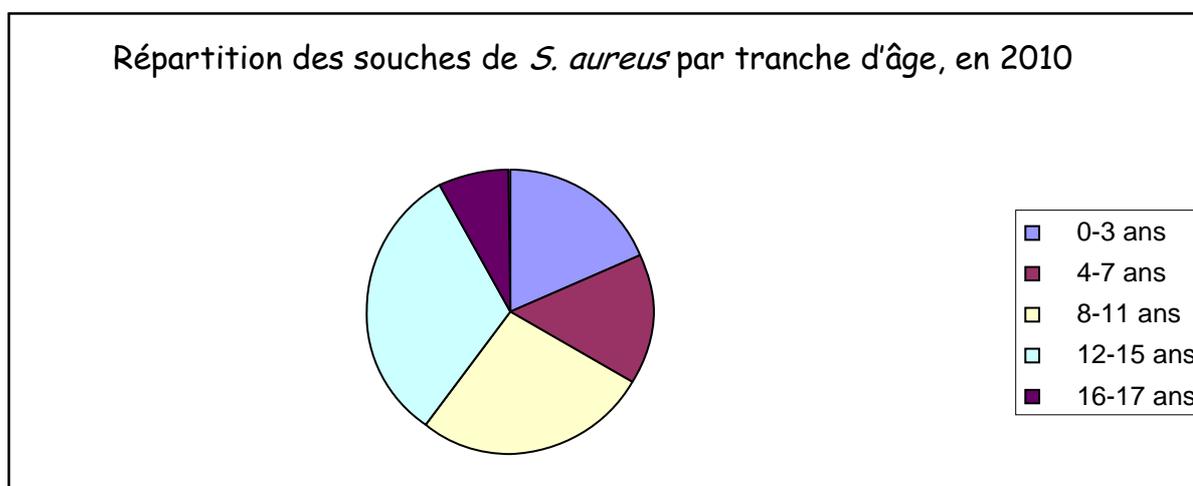


Figure 19 : Répartition des souches de *S. aureus* par tranche d'âge, en 2010.

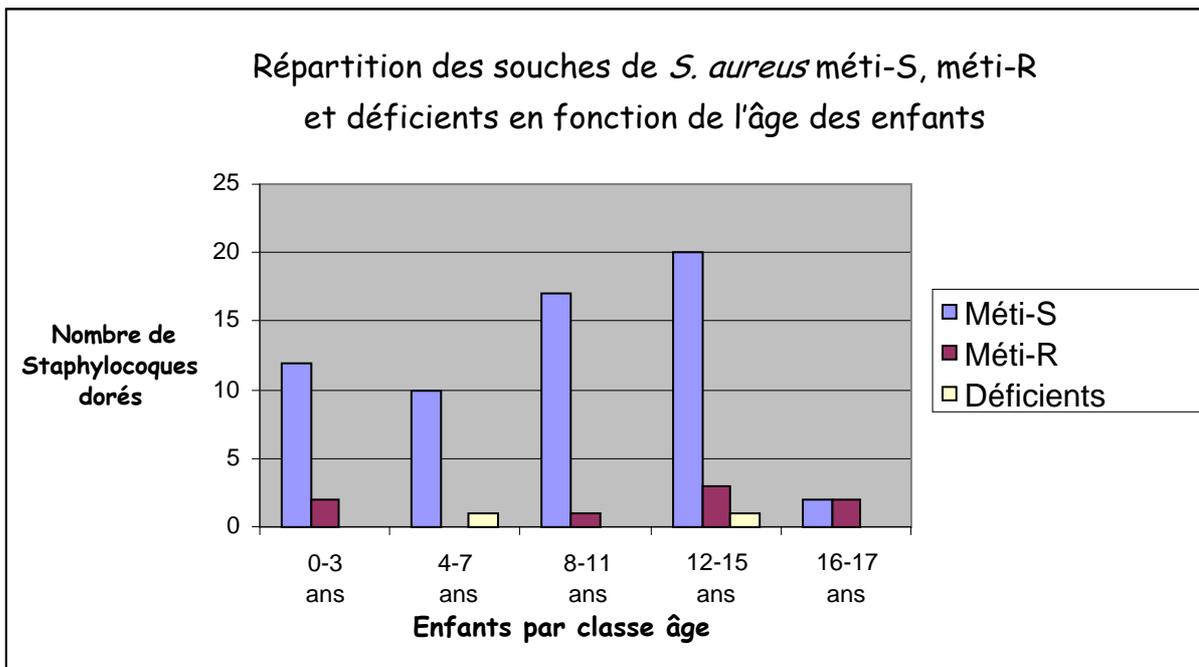


Figure 20 : Répartition des souches de *S. aureus* méti-S, méti-R et déficients en fonction de l'âge des enfants.

Remarques :

Deux patients étaient colonisés ou infectés par deux types de *S. aureus*: l'un était sensible à l'oxacilline et l'autre y était résistant(SARM).

Un patient présentait un Staphylocoque déficient seul, sans autre type de *S. aureus*.

Quatre patients avaient un Staphylocoque déficient et des souches de *S. aureus* méti-S.

Deux patients avaient un Staphylocoque déficient et des souches de *S. aureus* méti-R.

Les souches de *S. aureus* présentaient peu de co-résistance aux autres antibiotiques prescrits : 12,7 % des souches de *S. aureus* étaient résistantes aux fluoroquinolones et 56,3 % des souches de *S. aureus* étaient résistantes aux macrolides (Tableau VII).

Tableau VII : Résistance des staphylocoques dorés à certains antibiotiques.

Résistance à :	Gentamicine	Ofloxacine	Minocycline	Erythromycine
Enfants (80)	1 (1,25%)	9 (11,3%)	1 (1,25%)	40 (50,0%)

2.3.6 *Pseudomonas aeruginosa*

Au CRCM pédiatrique de Nantes, en 2010, 28,6 % (30/105) des enfants suivis étaient colonisés par *P. aeruginosa*.

Tableau VIII : Nombre d'enfants infectés par *P. aeruginosa* par classe d'âge.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	TOTAL
Enfants	30
0-3 ans	6
4-7 ans	2
8-11 ans	6
12-15 ans	9
16-17 ans	7

Parmi les 6 nourrissons de 0 à 3 ans, trois d'entre eux étaient déjà colonisés par *P. aeruginosa*, en 2009.

Parmi les 2 enfants de 4 à 7 ans, un seul était déjà colonisé par *P. aeruginosa*, en 2009.

Enfin, parmi les 6 enfants de 8 à 11 ans, quatre d'entre eux étaient déjà colonisés par *P. aeruginosa*, en 2009.

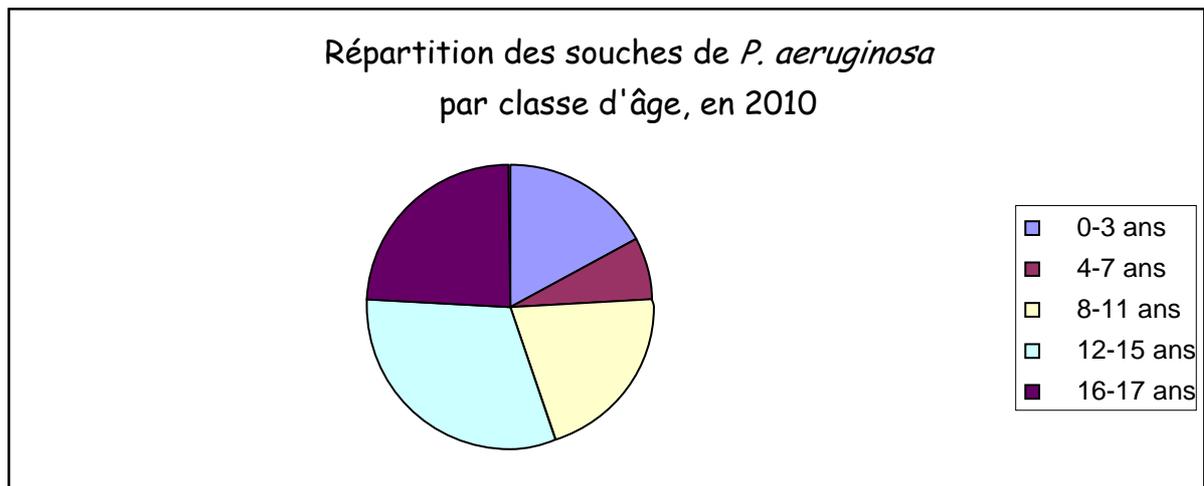


Figure 21 : Répartition des souches de *P. aeruginosa* par classe d'âge, en 2010.

Les enfants sont colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*, en moyenne vers l'âge de 8 ans. Étonnamment à Nantes, 6 nourrissons étaient colonisés par cette bactérie.

Les souches de *P. aeruginosa* isolées chez ces enfants étaient résistantes dans 43,3 % des cas à la ticarcilline et que dans 16,7 % des cas à la ceftazidime. Seulement 10 % des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine (Tableau XI). Une seule souche était résistante à la fois à la ceftazidime et à la ciprofloxacine.

Tableau IX : Nombre d'enfants ayant une souche de *P. aeruginosa* résistant à certains antibiotiques.

Antibiotiques	Ticarcilline	Ceftazidime	Ciprofloxacine	Colistine
Nombre d'enfants	13 (43,3 %)	5 (16,7 %)	3 (10,0 %)	1 (3,33 %)

2.3.7 Autres souches isolées en 2010

D'autres souches bactériennes ont été isolées dans les crachats des enfants atteints de mucoviscidose : *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia* complexe *cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* et des Entérobactéries.

La répartition de ces souches, en ne tenant compte que d'une seule souche par patient, est rapportée dans le tableau X.

Tableau X : Nombre d'enfants atteints par les autres bactéries isolées.

Bactéries	Nombre	Étendue des âges
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	4	9-17 ans
<i>Burkholderia complexe cepacia</i>	1	16 ans
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	15	1-17 ans
Entérobactéries	3	0-17 ans

2.3.8 En résumé

Vingt-trois patients étaient colonisés à la fois par *S. aureus* et *P. aeruginosa*, soit la majorité des patients infectés par *P. aeruginosa*.

Trois patients étaient colonisés à la fois par *S. aureus* et *Achromobacter xylosoxidans*.

Treize patients étaient colonisés par *S. aureus* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

2.4 Discussion

A Nantes, 30,8 % (8/26) des enfants âgés de 0 à 4 ans sont infectés par *H. influenzae* en 2010, soit un peu moins que la moyenne nationale en 2009, qui était de 38 % (VLM 2009).

L'analyse épidémiologique a permis de confirmer la prépondérance de *S. aureus*. Cette étude a montré aussi une forte prévalence de souches de *S. aureus* sensible à la méticilline, chez 61,5 % (16/26) des enfants nantais âgés de 0 à 4 ans, en 2010, contre 50 % au niveau national, en 2009.

Toujours pour cette tranche d'âge, seulement 7,70 % (2/26) sont des SARM au CRCM de Nantes en 2010 alors qu'en France, le taux de SARM était de 3,30 %, en 2009.

Les Small Colony Variant (ou Staphylocoques déficients) étaient présents chez 6,67 % des enfants nantais, contre 2 % nationalement, en 2009 (VLM 2009).

La détection des staphylocoques déficients est difficile, en routine. Il faut être très vigilant à l'aspect des colonies et au type de gélose. Au laboratoire de bactériologie du CHU de Nantes, le personnel technique est très sensibilisé à ce type de colonies : ce qui peut expliquer la forte proportion de SCV détectés au CRCM de Nantes.

P. aeruginosa était présent chez 25 % (12/48) des enfants nantais de 0 à 9 ans, en 2010 ; taux similaire à celui retrouvé au niveau national et qui était de 26 %, en 2009 (VLM 2009). Dans notre étude, 10% des souches de *P.aeruginosa* étaient résistantes à la ciprofloxacine, qui est le premier antibiotique prescrit lors de la primocolonisation, et 16,7% à la ceftazidime. Peu d'études ont été publiées sur le profil de sensibilité de *P.aeruginosa* isolées chez les enfants atteints de mucoviscidose. Dans l'étude de Mannon, 21% des souches de *P.aeruginosa* non mucoïdes étaient résistantes à la ciprofloxacine et 13% à la ceftazidime. Mais dans cette étude, il n'est pas précisé que cela ne concernait que les souches isolées chez les enfants. Quand les souches de *P.aeruginosa* devenaient muqueuses, le taux de résistance passaient à 30% pour la ciprofloxacine et variaient peu pour la ceftazidime 15% (Manno et al. 2005).

Pour les autres bactéries, nous observons un taux proche du taux national pour *A. xylosoxidans* (3,81 % vs 1,1 à 7 %) et *S. maltophilia* (14,3 % vs 9 à 15 %) dans la population étudiée.

Ce travail souligne l'importance pour le laboratoire de bactériologie de pouvoir disposer de méthodes de détection performantes et adaptées à l'étude de la flore bactérienne, impliquée dans la colonisation des voies respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose

Une surveillance épidémiologique régulière est nécessaire afin de comparer l'évolution des flores bactériennes au niveau du tractus respiratoire, et de détecter de nouvelles tendances évolutives, tant sur l'émergence de nouvelles espèces bactériennes que sur la résistance aux antibiotiques.

3 Rôles du Pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé, proche de la population. Il est quasiment le seul à être accessible sans rendez-vous. Cette proximité avec les patients fait de lui un acteur de santé publique majeur, qui est trop souvent négligé dans la prise en charge des patients.

Son rôle dans la santé publique est renforcé depuis la loi Bachelot ou HPST (Hôpital Patient Santé Territoire). La promulgation de la loi donne au pharmacien de nouveaux rôles, dont la participation effective à l'éducation thérapeutique du patient, en partenariat avec les autres professionnels de santé.

Après un rappel des nouvelles missions du pharmacien, je propose de voir comment celui-ci peut contribuer au suivi et à l'accompagnement de patients atteints de mucoviscidose. Pour cela, nous allons nous appuyer sur l'étude d'une ordonnance d'un patient atteint par cette maladie.

3.1 Nouvelles missions

Les nouvelles missions du pharmacien d'officine sont énoncées dans l'article L. 5125-1-1 du Code de la Santé Publique :

- Contribution aux soins de premier recours,
- Participation à la coopération entre professionnels de santé,
- Participation à la mission de service public de la permanence des soins,

- Concours aux actions de veille et de protection sanitaire, organisées par les autorités de santé,
- Possibilité de participer à l'éducation et aux actions d'accompagnement de patients,
- Possibilité d'assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement,
- Possibilité d'être désigné comme correspondant au sein de l'équipe de soins par le patient,
- Possibilité de proposer des conseils et des prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes.

La loi reconnaît désormais des missions, que le pharmacien exécutait depuis longtemps dans son exercice quotidien. Mais elle étend son champ de compétences, notamment la participation à l'éducation thérapeutique du patient, pour les maladies chroniques, telle que la mucoviscidose. Cette nouvelle mission d'éducation thérapeutique du patient va obliger le pharmacien à transformer sa relation avec le patient. Les conseils qu'il devra donner, seront centrés non seulement sur le médicament, mais aussi sur la santé en général, les règles d'une bonne hygiène de vie, etc. Ces moments privilégiés où le patient et le pharmacien peuvent échanger sur la pathologie, sur son suivi médical, sur ses questions personnelles à propos de sa pathologie, sur des conseils pour la vie quotidienne, vont constituer une des évolutions du métier de pharmacien d'officine, grâce à la loi HPST.

L'objectif de ces entretiens est de réduire le risque de iatrogénie médicamenteuse en favorisant l'observance, en informant le patient et en redirigeant plus précocement le patient vers le médecin référent.

3.2 Rôle du Pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose

3.2.1 Rôle d'écoute

Le pharmacien d'officine a un lien privilégié auprès des patients atteints de mucoviscidose, qu'il voit régulièrement. Il doit tisser des liens de confiance, afin de leur prodiguer les conseils adéquats à leur pathologie.

Comme le pharmacien est un professionnel de santé accessible pour tous les patients sans contrainte horaire de consultation, il est donc aisé pour le patient de solliciter le pharmacien d'officine pour un avis ou une information. Pour cela, ce dernier doit être présent dans son officine et être le plus possible à l'écoute de ses patients. Ce rôle d'écoute doit être actif et attentif aux remarques du patient, qui n'ose pas toujours aborder tel ou tel sujet. Il doit inciter le patient à en parler, adopter une attitude d'écoute, de confidentialité indispensable pour une mise en confiance du patient.

Le pharmacien doit faire partie de l'équipe pluridisciplinaire entourant ces patients. Le pharmacien doit jouer un rôle de relais avec le CRCM.

3.2.2 Rôle d'informations

L'officine est un lieu privilégié pour évoquer des problèmes de santé publique, et donner des informations et renseignements complémentaires sur les maladies. Le pharmacien a donc un rôle important d'information et peut recourir, pour cela, à des brochures éducatives en collaboration avec l'association Vaincre la mucoviscidose (VLM) et aussi avec les CRCM.

3.2.3 Rôle de prévention

Le pharmacien a un rôle de prévention, notamment en hygiène mais aussi lors de la délivrance des médicaments, envers son patient.

3.2.3.1 Hygiène

Un des premiers conseils de bon sens que peut lui rappeler le pharmacien, est de bien se laver les mains avant de manger, après chaque passage aux toilettes et aussi souvent que nécessaire pour éviter tout risque d'infection. En effet, cette mesure est une prévention face à la transmission des bactéries qui colonisent bien souvent sur les mains comme le staphylocoque doré.

Le pharmacien pourra insister sur l'utilité d'avoir sur soi un flacon de solution hydro-alcoolique qui lui permettra, à tout moment, de se frictionner les mains pour éliminer les bactéries, surtout dans des situations où l'accès à un point d'eau est difficile. Après avoir utilisé des transports collectifs ou fréquentés des lieux publics (rampes, escalators, etc.), il peut être bon de se passer sur les mains une peu de solution hydro-alcoolique.

Outre le lavage des mains, l'hygiène corporelle doit aussi être rigoureuse, pour éviter les surinfections, comme les infections fongiques, décrites comme des démangeaisons, intimes entre-autres. Le pharmacien doit connaître la maladie avec les points critiques et ainsi doit savoir poser les bonnes questions à son patient, en privilégiant les questions ouvertes (« Quels sont vos symptômes ? »).

Ces patients atteints de mucoviscidose sont plus susceptibles que les autres aux infections et doivent donc faire attention à l'hygiène alimentaire. Par exemple, l'eau du robinet, qui est potable et bien contrôlée microbiologiquement, peut être bue par tout le monde, y compris ces patients atteints de mucoviscidose. Cependant, quelques règles élémentaires doivent être recommandées et rappelées à ces patients. Il faut absolument faire couler les premiers millilitres d'eau avant d'en boire.

De même, le pharmacien doit conseiller de ne pas boire l'eau des bouteilles qui sont ouvertes depuis plus de 24 heures, car l'eau est stagnante et les bactéries

se développent plus facilement et peuvent atteindre quantitativement un seuil critique. Toute carafe d'eau, même filtrée, doit être soigneusement rincée chaque jour.

L'hygiène des aliments concerne aussi la consommation de fruits et légumes. Il est important de rappeler qu'il faut bien les laver à l'eau. En effet, le sol contient des bactéries qui peuvent être pathogènes pour les patients atteints de mucoviscidose. *P. aeruginosa* est souvent retrouvé sur les pédoncules des tomates, ainsi que sur le persil ou la salade. *B. cepacia* ainsi que *A. xylosoxidans* sont retrouvés dans le sol (Fondation canadienne de la fibrose kystique, 2002). Le pharmacien pourra mettre en garde les patients quand ils jardinent ou quand ils vont planter des bulbes de fleurs. Ils doivent bien se laver les mains à la fin de leur activité, car certaines bactéries sont retrouvées naturellement dans la terre et les fleurs (glaiëuls, bulbes des tulipes).

Connaître l'habitat des principales bactéries pourra permettre, au pharmacien d'officine, d'aider le patient à respecter certaines règles d'hygiène, qui doivent être renforcées au cours de cette maladie, car les patients sont plus sensibles aux infections microbiennes.

Le pharmacien pourra aussi sensibiliser le patient sur l'hygiène de la maison qui doit aussi être rigoureuse. Il faudra rappeler les conseils sur le nettoyage des éponges, celui des pommeaux de douche et surtout celui des siphons de lavabo. Pour cela il est conseillé de mettre de l'eau de Javel, une fois par semaine environ, afin d'éliminer tout agent pathogène stagnant dans l'eau.

3.2.3.2 Délivrance des médicaments (ordonnance)

A la présentation d'une ordonnance d'un patient atteint de mucoviscidose, le pharmacien ne doit s'étonner ni du nombre important de médicaments, car cette maladie touche un grand nombre d'organes, ni de la durée et de la posologie des traitements. De même, le pharmacien sera confronté à l'utilisation de certains médicaments hors AMM (autorisation de mise sur le marché), notamment chez l'enfant (HAS, 2010).

Le pharmacien devra tout d'abord rassurer le patient sur tous les médicaments, qui lui sont indispensables et vitaux.

3.2.3.2.1 Ordonnance d'un patient atteint de mucoviscidose

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose est lourde et nécessite de nombreux médicaments. Pour illustrer ces propos, prenons l'exemple d'une ordonnance prescrite chez un patient atteint de mucoviscidose. Cette affection est reconnue comme Affection de Longue Durée (ALD), par l'Assurance-Maladie.

Tableau XI : Ordonnance d'un patient atteint de mucoviscidose

CHU de Nantes	M. X, 30 ans
Hôpital G. et R. Laennec	
Institut du thorax	
Consultation de Pneumologie	
Le 19 Février 2009, Ordonnance pour 6 mois (ALD) :	
1. Zithromax : 250 mg/jour	
2. Colimycine inhalé : 2 millions	
3. Pulmozyme : 1/jour	
4. Seretide 500 : 2 bouffés matin et soir	
5. Bricanyl : 2 bouffés avant aérosol	
6. Creon 25 000 : 18/jour	
7. Hydrosol polyvitaminé : 100 gouttes/jour	
8. Toco 500 : 3/jour	
9. Vitamine K1 : 10mg/semaine	
10. Cacit D3 : 2 sachets/ jour	
11. Mucomyst : 1 sachet 4 fois/jour	
12. Delursan 250 mg : 6 cps/jour	
13. Débridat : 2 cps 3 fois/jour	
14. Spasfon : 1 cp 3 fois/jour	

3.2.3.2.1.1 Médicaments antibiotiques

Cette prescription comporte deux antibiotiques : le Zithromax® et la Colimycine®.

L'azithromycine **Zythromax**® 250 mg est un antibiotique de la famille des macrolides (classe des azalides), indiqué pour le traitement d'infections ORL. Cet antibiotique n'est pas actif sur les bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, mais il est utilisé ici pour son effet anti-inflammatoire. En effet, de nombreuses études ont montré que les macrolides et, en particulier l'azithromycine, ont un effet bénéfique en agissant sur certaines enzymes produites par *P. aeruginosa*, responsables de la destruction pulmonaire. Par ce mécanisme, cet antibiotique diminue donc la réponse anti-inflammatoire.

Il faut noter que l'azithromycine subit une forte métabolisation hépatique par le cytochrome p 450 (CYP 3A4), à l'origine de potentielles interactions médicamenteuses. Le pharmacien doit insister auprès de son patient sur la prescription de cet antibiotique et l'inciter à prévenir tout autre professionnel de santé occasionnel, afin d'éviter toute prescription inadéquate.

La colistine **Colimycine**® 1 M UI se présente sous forme de colistiméthate sodique en poudre avec un solvant associé pour inhalation

Cet antibiotique de la famille des polypeptides cycliques ou polymyxines est actif sur les bactéries à Gram négatif et particulièrement sur *Pseudomonas aeruginosa*. Il se fixe sur la membrane externe de ces bactéries en s'insérant au niveau des phospholipides. La membrane externe est alors déstabilisée et devient plus perméable, entraînant la fuite du contenu cytoplasmique et la mort de la bactérie.

Sa structure chimique empêche son utilisation *per os*. Aussi, la colistine est administrée soit par voie intraveineuse, quand les patients sont hospitalisés et infectés par des bactéries multirésistantes, soit par inhalation. Ce dernier mode d'administration est le plus souvent prescrit, surtout pour les patients à domicile.

La colistine est prescrite principalement chez les patients atteints de mucoviscidose, dans le traitement des infections à *P. aeruginosa*, lors de la primocolonisation mais aussi lors des infections chroniques.

Ce médicament nécessite une prescription initiale hospitalière (PIH), car son usage doit être restreint, du fait d'une néphrotoxicité, d'une neurotoxicité et de ses propriétés curarisantes. Le blocage neuromusculaire et donc l'arrêt respiratoire se voient, en cas de surdosage et uniquement quand cet antibiotique est administré par voie intraveineuse.

La posologie usuelle est comprise entre 1 et 6 millions d'UI (unités internationales). Sur cette prescription, les 2 millions quotidiens correspondent à 160 mg de principe actif et doivent être inhalés en 10 à 20 minutes, par nébuliseur pneumatique.

3.2.3.2.1.2 Médicaments mucolytiques et bronchodilatateurs

PULMOZYME®, dont le principe actif est la dornase alfa, est un mucolytique, employé dans le traitement de l'encombrement bronchique pour améliorer la fonction respiratoire des patients âgés de plus de cinq ans, atteints de mucoviscidose et de capacité vitale forcée supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

Il s'agit d'une solution pour inhalation par nébuliseur pneumatique uniquement, en ampoule à usage unique. L'administration doit être quotidienne. En effet, la dornase diminue la viscosité des sécrétions bronchiques, en hydrolysant l'ADN du mucus. Elle améliore ainsi la respiration, par un drainage très en profondeur, jusqu'aux petites bronches.

L'inhalation doit être effectuée au moins une heure avant la séance de kinésithérapie, afin d'améliorer son efficacité et éviter une fatigue inutile.

BRICANYL®, dont le principe actif est la terbutaline, est un bronchodilatateur β_2 mimétique, de durée d'action courte. Il est employé dans le traitement des crises d'asthme, dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves et

des poussées aiguës de BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive). Dans la mucoviscidose, les bronches sont en permanence enflammées, créant alors des spasmes.

La terbutaline est, dans ce cas, administrée grâce à un nébuliseur. Elle permet une respiration plus « profonde », mais sur un court laps de temps : la séance de nébullisation est alors à effectuer juste avant l'aérosolthérapie de colistine. Le pharmacien doit inciter sur ce schéma de prise car l'efficacité de la colistine sera renforcée.

SERETIDE 500[®], dont les principes actifs sont le fluticasone (corticoïde) et le salmétérol (bronchodilatateur d'action longue), est une association indiquée dans le traitement de l'asthme, chez les patients insuffisamment contrôlés par les $\beta 2$ mimétiques inhalés seuls. Il s'agit d'une poudre pour inhalation.

Le fluticasone est un corticoïde, ayant une action anti-inflammatoire locale, sur l'inflammation bronchique. Quant au salmétérol, il permet une bronchodilatation de longue durée. Ce médicament améliore la respiration à plus long terme qu'un bronchodilatateur d'action rapide.

MUCOMYST[®], dont le principe actif est la N-acétylcystéine, est indiqué dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique. C'est un mucolytique, favorisant l'expectoration. La posologie pour ce patient, en 4 prises de 200 mg par jour, est au-dessus de la posologie usuelle (600mg/j).

3.2.3.2.1.3 Complexes enzymatiques et poly-vitaminiques

CREON[®], dont le principe actif est la pancréatine, constitue l'enzymothérapie substitutive, indiquée dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine, au cours de la mucoviscidose. Sa prise doit être antérieure à l'ingestion d'un corps gras (yaourt, chocolat ou tartine beurrée). En pratique, la prise doit se faire environ vingt minutes avant le repas « gras ». Chez l'enfant, la prise pourra se faire en deux fois, si l'enfant met du temps à manger. Le

pharmacien doit bien insister sur la chronologie de la prise de ce médicament, afin de favoriser la résorption des aliments de son patient.

HYDROSOL POLYVITAMINE[®], avec comme principes actifs les vitamines A (Rétinol), B1 (Thiamine), B2 (Riboflavine), B5 (Dexpanthénol), B6 (Pyridoxine), PP (Nicotinamide), C (Acide Ascorbique) et E (α-tocophérol), est un mélange permettant de corriger les troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibré. C'est le cas dans la mucoviscidose : le déficit en enzymes digestives empêche la résorption de certains éléments, comme les vitamines. La supplémentation vitaminique doit se faire tout au long de la vie du patient, pour pallier le défaut de résorption.

La pancréatine doit alors être prise en même temps que les vitamines, pour favoriser leur absorption. Le pharmacien devra insister sur l'intérêt des vitamines et sur le moment de leur prise.

OLIGOELEMENTS[®] est une association d'oligoéléments indispensables, devant être administrés en prévention de leur carence, due au syndrome de malabsorption, lui-même lié à la maladie.

TOCO 500[®] : le principe actif est l'α-tocophérol ou vitamine E. Il est indiqué dans le traitement des malabsorptions de vitamine E (vitamine liposoluble).

VITAMINE K1[®] : le principe actif est la phytomédanedione. Elle est indiquée dans le traitement et la prophylaxie des carences en vitamine K1, due à l'antibiothérapie répétée et au syndrome de malabsorption.

CACIT D3[®], dont les principes actifs sont le carbonate de calcium et le cholécalférol ou vitamine D3, est une association indiquée dans le traitement des carences vitamino-D calciques, chez les patients âgés ou ostéoporotiques. Du fait du syndrome de malabsorption, le sujet adulte atteint de mucoviscidose doit être supplémenté en calcium et vitamine D3, pour prévenir l'ostéoporose. Chez l'enfant, seule la vitamine D3 est apportée en supplément.

Certaines vitamines ne sont pas remboursées, ce qui peut poser des soucis d'observance. Le pharmacien doit alors insister sur l'importance fondamentale des vitamines, pour éviter toutes carences.

Le pharmacien pourra conseiller, par exemple, au patient de contacter un assistant du service social ou l'association Vaincre La Mucoviscidose pour une demande de prise en charge de ces traitements. Ces conseils de prévention, dans ce cas particulier de la carence vitaminique et nutritionnelle, font partie intégrante de son rôle de prévention.

3.2.3.2.1.4 Médicaments des troubles digestifs

DELURSAN[®], dont le principe actif est l'acide ursodésoxycholique ou l'ursodiol, est un cholélitholytique, indiqué dans le traitement de l'atteinte hépatique, chez le patient atteint de mucoviscidose.

L'ursodiol permet de dissoudre les calculs biliaires, présents dans la bile trop visqueuse (hépatopathie cholestatique), mais également de ralentir le processus de cirrhose hépatique. Il est administré en comprimé per os.

DEBRIDAT[®] : son principe actif est la trimébutine. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations spasmodiques et/ou douloureuses du tube digestif, des voies biliaires et urinaires. Dans le cas de la mucoviscidose, ces douleurs sont dues au syndrome de malabsorption et au rétrécissement du diamètre des canaux biliaires. La trimébutine a des propriétés d'agoniste enképhalinergique : elle stimule la motricité intestinale.

La posologie est, ici, maximale (600 mg/jour), doublée par rapport à la posologie usuelle (300 mg/j).

SPASFON[®] : son principe actif est le phloroglucinol. Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des coliques hépatiques et néphrétiques, des manifestations spasmodiques, voire douloureuses du tube digestif, des voies biliaires et urinaires. Cet antispasmodique musculotrope lève les spasmes des fibres musculaires lisses et apaise ainsi la douleur.

3.2.3.2.2 Commentaires et conseils

Sur l'ordonnance nous aurions pu noter la présence d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). En effet, les reflux gastro-œsophagiens sont fréquents, du fait du syndrome de malabsorption.

Pour les traitements antibiotiques, leur durée minimale de prescription est de 15 jours. Le pharmacien doit insister sur la durée prescrite à suivre rigoureusement. Il pourra lui parler des résistances des bactéries, si les traitements ne sont pas bien suivis ou arrêtés précocement. De même, il devra lui recommander de suivre l'horaire des prises des antibiotiques qui, si elles ne sont pas respectées, peuvent également entraîner des résistances.

Bien souvent, le patient se confie au pharmacien sur son quotidien. Il devra alors se renseigner sur les projets de vie du patient pour repérer une non-observance possible. Le pharmacien doit être à l'écoute « active » de ses projets. S'il évoque un départ en vacances ou un déplacement professionnel, le pharmacien devra lui demander, « l'air de rien », comment il fera pour son traitement. Par exemple, l'appareil d'aérosolthérapie l'accompagne-t-il ? En cas d'impossibilité le pharmacien peut l'informer que les prestataires de ces dispositifs médicaux peuvent livrer sur place, afin de ne jamais stopper un traitement.

Si le patient ne veut pas poursuivre le traitement pendant la durée recommandée, c'est au pharmacien de lui conseiller de contacter le CRCM ou le médecin-prescripteur.

Dans sa relation avec le patient, le pharmacien doit le faire évoquer ses symptômes, comme des douleurs, qui doivent être prises en charge. Le pharmacien pourra alors se mettre en relation avec l'équipe du CRCM et le prescripteur du CRCM décidera ou non d'une mise sous protocole antalgique.

A chaque délivrance de médicaments (renouvellements compris), l'équipe officinale doit interroger le patient sur son traitement et réactualiser ses connaissances. Il s'agit d'un des aspects de l'éducation thérapeutique, visant à améliorer les connaissances de patient sur sa maladie.

Les médicaments génériques doivent être clairement présentés aux patients : l'équipe officinale doit les présenter comme équivalents aux princeps.

Le pharmacien doit aussi repérer tout effet indésirable, imputable à un médicament, et ne pas hésiter à contacter le CRCM assurant le suivi du patient. Ensemble, ils aviseront des traitements correcteurs à effectuer. Ainsi un traitement antifongique pourrait être mis en place en même temps que la cure d'antibiotique, pour éviter les surinfections.

Le pharmacien doit également inciter son patient à noter tout effet secondaire gênant d'un médicament.

Conclusion

L'analyse épidémiologique a permis de confirmer au sein du CRCM pédiatrique de Nantes, une prépondérance de *S. aureus* et de *P. aeruginosa*. Cette étude a aussi montré une forte prévalence de souches de *S. aureus* sensible à la méticilline chez les enfants âgés de 0 à 4 ans et peu de souches résistantes à la méticilline. Dans notre étude, nous avons observé un taux de Small Colony Variant ou staphylocoques déficients, plus élevé que le taux national. Ces sous populations de staphylocoques internalisées dans les cellules non phagocytaires sont responsables des infections récurrentes. Il est donc important de les détecter, car elles sont beaucoup moins sensibles aux bêta-lactamines. Un traitement approprié à base d'antibiotique à pénétration cellulaire est recommandé.

Pour le traitement des primocolonisations à *P. aeruginosa*, le protocole danois à base de ciprofloxacine *per os* associé à des aérosols de colistine, est le plus prescrit depuis 2004. Malgré l'utilisation de fluoroquinolone, le taux de résistance à la ciprofloxacine reste faible en 2010. La détection précoce de *P. aeruginosa* est importante afin de pouvoir appliquer ce traitement pour éradiquer le plus tôt rapidement possible *P. aeruginosa* et retarder la colonisation chronique.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de mucoviscidose est complexe et depuis la création de centres spécialisés, cette prise en charge a beaucoup amélioré leur qualité de vie, leur permettant d'atteindre l'âge d'être parent.

C'est la plus fréquente des maladies héréditaires, atteignant un grand nombre d'organes. Les ordonnances comportent donc beaucoup de médicaments. Et pourtant, cette maladie est souvent méconnue par le pharmacien d'officine, car peu étudiée durant les études pharmaceutiques. La promulgation de la loi HPST donne au pharmacien de nouveaux rôles, dont la participation effective à l'éducation thérapeutique du patient, en partenariat avec les autres professionnels de santé. Aussi, il faudrait au cours des études pharmaceutiques améliorer les connaissances sur cette maladie, afin que le pharmacien d'officine

puisse remplir au mieux ses rôles de conseils et de participation à l'éducation thérapeutique

Il faudrait que le pharmacien d'officine fasse partie de l'équipe pluridisciplinaire du CRCM comme l'infirmier libéral, le kinésithérapeute. En travaillant en collaboration étroite avec les autres professionnels de santé, le pharmacien pourra exercer pleinement son métier et assurer le bien-être de son patient.

Ayant une place au sein de l'équipe du CRCM, le pharmacien d'officine devra utiliser le secret partagé entre les professionnels de santé et pourra signaler tout problème de santé à venir et donc ne pas hésiter à contacter le CRCM.

Le CRCM de Nantes organise chaque année, une réunion entre tous les professionnels de santé et les patients atteints de mucoviscidose. Les pharmaciens pourraient être conviés et partager leur savoir-faire entre autre sur la prise de certains médicaments. Ils pourraient élaborer des plaquettes sur l'utilisation par exemple du Créon®.

Bibliographie

Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* **1938**;56:344-399

Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, Wichelhaus TA. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol.* **2007** Jan;45(1):168-72.

Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* **2002** Jun;19(6):575-606.

Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med (Praha).* **1990**;36(1-4):13-5.

De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros.* **2007** Jan;6(1):75-8.

Derelle J, Hubert D, Scheid P. La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte. Paris : John Libbey Eurotext. **1998**;3-14

Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J.* **2000** Oct;16(4):749-67.

Drenkard E. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes Infect.* **2003** Nov;5(13):1213-9.

Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wschr.* **1936**;86:753-756.

Fanen P, Hasnain A. Mucoviscidose et Gène CFTR. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, **2001** Sep; <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr.html> [consulté le 30 juillet 2011].

Farber S, Shwachman H, Maddock CL. Pancreatic Function and Disease in Early Life. I. Pancreatic Enzyme Activity and the Celiac Syndrom. *J Clin Invest*. **1943** Nov;22(6):827-38.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. **2003** Oct 15;168(8):918-51.

Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. **2005** mai-juin;8(3):126-34

Hanne Olesen et al. **2010**. ECSF Patient registry report on 2007 data, European Cystic Fibrosis society.

http://www.ecfs.eu/files/webfm/webfiles/File/ecfs_registry/ECFRreport2007final.pdf [consulté le 30 juillet 2011].

Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. **1989** Sep 8;245(4922):1073-80.

Kumar A, Ray P, Kanwar M, Sethi S, Narang A. Investigation of hospital-acquired infections due to *Achromobacter xylosoxidans* in a tertiary care hospital in India. *J Hosp Infect*. **2006** Feb;62(2):248-50. Epub 2005 Nov 11.

Lambiase A, Raia V, Del Pezzo M, Sepe A, Carnovale V, Rossano F. Microbiology of airway disease in a cohort of patients with cystic fibrosis. *BMC Infect Dis*. **2006** Jan 11;6:4.

Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Catherinot E, Gaillard JL. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. **2005** Aug;12 Suppl 2:S117-21.

Manno G, Cruciani M, Romano L, Scapolan S, Mentasti M, Lorini R, Minicucci L. Antimicrobial use and *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility profile in a cystic fibrosis centre. *Int J Antimicrob Agents*. **2005** Mar;25(3):193-7

Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. [Pathogenic bacteria in cystic fibrosis]. *Arch Pediatr*. **2003** Sep;10 Suppl 2:342s-346s.

Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros*. **2010** Dec;9 Suppl 2:S55-S21.

Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* **2003** Sep;41(9):4009-15.

Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP. Cystic fibrosis: the French neonatal screening organization, preliminary results. *Arch Pediatr.* **2005** Jun;12(6):646-9.

Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* **2006** Apr;4(4):295-305.

Rémic. Référentiel en microbiologie médicale **2010.** Microbiologie des différents prélèvements. Diagnostic microbiologique des sécrétions broncho-pulmonaires chez un patient mucoviscidosique. 14:99-104.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* **1989** Sep 8;245(4922):1066-73. Erratum in: *Science.* 1989 Sep 29;245(4925):1437.

Romey MC. Functional characterization of naturally occurring CFTR mutants: interest for cystic fibrosis. *Ann Biol Clin (Paris).* **2006** Sep-Oct;64(5):429-37.

Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* **1989** Sep 8;245(4922):1059-65.

Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med.* **2003** Nov;9(6):492-7.

Sadowska B, Bonar A, von Eiff C, Proctor RA, Chmiela M, Rudnicka W, Różalska B. Characteristics of *Staphylococcus aureus*, isolated from airways of cystic fibrosis patients, and their small colony variants. *FEMS Immunol Med Microbiol.* **2002** Feb 18;32(3):191-7.

Storni V, Claustres M, Chinet T, Ravilly S. Diagnosis of mucoviscidosis. *Arch Pediatr.* **2001** Dec;8 Suppl 5:818s-832s.

Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from

sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* **2008** Mar;7(2):123-7. Epub 2007 Aug 13.

Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept - the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury.* **2006** May;37 Suppl 2:S26-33.

Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol.* **2002** Jun;117 Suppl:S109-15.

Waters VJ, Gómez MI, Soong G, Amin S, Ernst RK, Prince A. Immunostimulatory properties of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Infect Immun.* **2007** Apr;75(4):1698-703.

Welsh MJ, Smith AE. Cystic fibrosis. *Sci Am.* **1995** Dec;273(6):52-9.

Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, Birrer P, Bellon G, Berger J, Weiss T, Botzenhart K, Yankaskas JR, Randell S, Boucher RC, Döring G. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest.* **2002** Feb;109(3):317-25.

Zielenski J, Markiewicz D, Chen HS, Schappert K, Seller A, Durie P, Corey M, Tsui LC. Identification of six mutations (R31L, 441delA, 681delC, 1461ins4, W1089R, E1104X) in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Hum Mutat.* **1995**;5(1):43-7.

Sites Web

Site Web de l'**HAS** : Haute Autorité de santé [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de santé [consulté le 12 mars 2012]. Disponible sur Internet < <http://www.has-sante.fr> > HAS 2009. Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement.

Site Web de l'**HAS** : Haute Autorité de santé [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de santé [consulté le 27 février 2012]. Disponible sur Internet < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mucoviscidose_sans_lap_provisoire.pdf >

Site Web de l'association **Vaincre La Mucoviscidose** [En ligne]. Paris : Vaincre La Mucoviscidose [consulté le 12 mars 2012]. Disponible sur Internet < www.vaincrelamucoviscidose.org > Bilan des données 2009.

Site Web de l'association **Vaincre La Mucoviscidose** [En ligne]. Paris : Vaincre La Mucoviscidose [consulté le 12 mars 2012]. Disponible sur Internet < http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/e/etre-muco.php >

Site Web de **Luttons contre la mucoviscidose** [En ligne]. Paris : Luttons contre la mucoviscidose [consulté le 12 mars 2012]. Disponible sur Internet < <http://luttonscontrelamucoviscidose.e-monsite.com/pages/content/coordonees-des-crcm/> >

Site Web du **CHU de Nantes** [En ligne]. Nantes : CHU de Nantes [consulté le 12 mars 2012]. Disponible sur Internet < <http://www.chu-nantes.fr/education-therapeutique-mucoviscidose-enfants-14221.kjsp> >

Site Web de la **Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie** [En ligne]. Paris : Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie [consulté le 14 mars 2012]. Disponible sur Internet < www.sp2a.fr/pdf/.../2002-11-19ConsensusMucoviscidose.pdf >

Noms - Prénoms : **COLLIN Mathieu, André, Henri**

Titre de la thèse :

Épidémiologie bactérienne des patients atteints de mucoviscidose suivis au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de Nantes en 2010. Rôle du Pharmacien dans la prise en charge thérapeutique.

Résumé de la thèse :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques héréditaires graves, en France. La pathologie atteint l'ensemble de l'organisme humain, mais c'est au niveau pulmonaire que les atteintes sont majoritaires. Le système respiratoire est fragilisé par la colonisation par des agents pathogènes, dès l'enfance. Notre étude effectuée chez les enfants suivis au CRCM pédiatrique de Nantes, en 2010, montre la prédominance de *Staphylococcus aureus* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Les enfants sont colonisés à plus de 76 % par *S. aureus* et à plus de 28 % par *P. aeruginosa*. La prévention des infections et leur traitement dépendent des bons conseils d'une équipe pluridisciplinaire, sans oublier le pharmacien d'officine. Le pharmacien a un rôle important d'écoute de son patient, d'information et de prévention sur les médicaments et les conseils, notamment en hygiène.

MOTS CLES : MUCOVISCIDOSE, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA, EPIDEMIOLOGIE, ROLES DU PHARMACIEN

JURY :

PRESIDENT : Mme Françoise BALLEREAU,

Professeur de Pharmacie clinique et Santé publique,

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Jocelyne CAILLON, Maître de Conférences de Bactériologie

Faculté de Médecine de Nantes

Mme Nathalie CAROFF, Maître de Conférences de Bactériologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Élisabeth CHOMBART, Pharmacien d'Officine

2 rue Giacometti 44700 Orvault
