

ANNEE 2016

N°

**SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM
DANS LA MUCOVISCIDOSE :
IMPACT SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 21 avril 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Mme COURTOIS Maud

Né(e) le 30/12/1987

A Dijon

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Frédéric HUET

Membres : Professeur Frédéric DALLE

Professeur Philippe REIX

Docteur Stéphanie PEREZ-MARTIN

Docteur Marie-Laure DALPHIN

Doyen :
1er Assesseur :
Assesseurs :

M. Frédéric HUET
M. Yves ARTUR
Mme Laurence DUVILLARD
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Charles	BENAIM	Médecine physique et réadaptation
			(Mise à disposition pour convenances personnelles jusqu'au 31/10/2016)
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
Mme	Claire	BONITHON-KOPP	Thérapeutique
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale.
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Philippe	CAMUS	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Maurice	GIROUD	Neurologie
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Patrick	HILLON	Thérapeutique
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Denis	KRAUSE	Radiologie et imagerie médicale
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Philippe	MAINGON	Cancérologie-radiothérapie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Eric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
M.	Jean-Raymond	TEYSSIER	Génétique moléculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGES	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/08/2019)
M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 31/08/2016)
M.	Philippe	ROMANET	(surnombre du 10/07/2013 au 31/08/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségoène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	André	PECHINOT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/09/2011 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	François	MARTIN	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Patricia	MERCIER	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Catherine	AUBRY	Médecine Générale
M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire
Mme	France	MOUREY	Sciences et techniques des activités physiques et sportives

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric HUET

Vous êtes à l'origine de ce travail et je vous en remercie. Vous m'avez encadrée pendant ces quatre années d'internat et vous m'offrez un poste d'assistant le mois prochain.

C'est donc un honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Philippe REIX

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Vous m'avez accueilli dans votre service l'année passée et je garde un très bon souvenir de mon séjour à Lyon, au sein de votre formidable équipe. Vous m'avez beaucoup appris au cours de cet interCHU.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Frédéric DALLE

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Vous m'avez accueilli dans votre service au début de mon travail pour discuter du Scedosporium et vos informations m'ont été très précieuses.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère considération.

A Madame le Docteur Marie-Laure DALPHIN

Merci d'avoir accepté de juger cette thèse. Vous avez accepté de me laisser accéder aux dossiers de vos patients et m'avez accueillie dans votre service lors du recueil des données.

Ce travail n'aurait pas pu avoir lieu sans votre collaboration.

Que cette thèse soit l'occasion d'exprimer ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Stéphanie PEREZ-MARTIN

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse, mais également pour mon mémoire.

Lors de mon premier semestre, tu m'as accueillie dans ton service et tu m'as donné le goût de la pneumologie pédiatrique. Je garde un merveilleux souvenir de mon séjour chez les nourrissons et c'est donc avec un très grand plaisir que j'ai accepté le poste d'assistante partagée dans ton service.

Merci également de m'avoir encadrée pendant ces quelques mois en consultation.

A Madame le Docteur Anne HOUZEL

Merci de m'avoir également encadrée pendant ces quelques mois en consultation.

Tu m'as permis de débiter ma formation en endoscopie bronchique et m'as offert mon premier calot. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler encore un peu avec toi.

Merci également :

A Jean et à l'équipe du service des nourrissons, vous m'avez accueillie alors que je n'étais qu'un « bébé interne », je garde une vraie nostalgie de nos moments.

Aux médecins et à l'équipe du service de réanimation néonatale et pédiatrique, pour les six mois passés avec vous et les multiples gardes.

Aux médecins et à l'équipe du service de néonatalogie, pour ces six mois en votre compagnie.

Aux médecins et à l'équipe du service de pédiatrie de Chalon. J'ai passé chez vous un été formidable.

Aux médecins et à l'équipe du service d'hématologie-oncologie pédiatrique, ce stage restera gravé dans ma mémoire.

Aux médecins et à l'équipe du service des grands enfants, merci à Marie et Raphaëlle pour ces six mois, j'ai finalement appris à comprendre les adolescents.

Aux médecins et à l'équipe du service de pneumologie pédiatrique de l'HFME à Bron, vous m'avez encadrée dans mes premiers pas en pneumologie pédiatrique.

Aux équipes de l'hôpital de jour, de consultations et du CRCM, qui m'avez accueillie lors de mon surnombre.

Aux médecins et à l'équipe de la maternité, où je fais actuellement mes derniers jours d'internat.

Et enfin à l'équipe et aux médecins des urgences, qui rendent les gardes moins difficiles et plus vivantes...

A mes parents

A ma mère : merci pour tout l'amour que tu nous donnes chaque jour, merci pour l'éducation que tu m'as donnée, et pour le soutien que tu as su m'apporter. Tu es un modèle en tant que mère et j'espère pouvoir élever mes enfants aussi bien que tu l'as fait. Tu as su faire coïncider le travail, le quotidien et quatre enfants, et je ne me rends compte qu'à présent que je suis maman combien cela a dû être épuisant. Tu nous as inculqué les valeurs d'une famille soudée, et je n' imagine pas un dimanche sans toi.

A mon père : papa, tu es sous doute la raison qui a fait que je suis maintenant médecin, tu as su m'inculquer l'amour du travail bien fait, la droiture, le respect des aînés. Je suis très fière aujourd'hui que tu sois là pour être témoin de mon parcours, que tu as soutenu tout du long. Cela fera sans doute sourire les mauvaises langues, mais moi aussi j'attends avec impatience le moment de pouvoir t'écrire cher confrère.

A mes frères et sœurs, notre bateau à 4 mats.

A Matthieu, tu n'es pas là aujourd'hui mais je sais que tu penses à moi. Tu es loin à présent, et nos moments de complicité me manquent, mais tu as trouvé le bonheur à Londres avec Paula et j'en suis très contente. J'attends nos vacances en famille avec impatience. Je sais que tu seras un vrai parrain gâteau.

A Marie. Ma Loulette, il a fallu du temps pour que nous arrivions à vivre ensemble, et je suis très heureuse à présent de ce lien fort qui nous unit. Tu es une sœur et une tata formidable. Je sais que je me repose trop sur toi, mais ton sens de l'organisation permet à cette famille de tenir à flot.

A Margaux. Mon Babou, tu resteras toujours mon premier bébé, et je te vois grandir avec nostalgie. Tu as su exprimer et faire valoir tes idées, et te voilà maintenant épanouie dans ton école. J'attends avec impatience de visionner ton premier film. Alice sera contente de voir tous les tableaux que tu lui as fait (enfin quand je les aurai accrochés ...)

A ma Mine. Tu nous as gardé toutes ces années pendant les étés, tous ces enfants sous ton toit, sans jamais râler. Nos séjours à Rilleux étaient de vrais moments de liberté, tu as permis au Clowns Volants de passer de merveilleux étés. Même si je ne viens pas assez souvent te voir, je pense à toi.

A Christine et Patrick, qui m'ont accueilli 6 mois à Lyon. Je n'ai pas profité longtemps des apéritifs, mais je me rattraperai.

Au reste de ma famille, les cousins, cousines, oncles et tantes, parrains et marraines.

A mon Léo, mon filleul préféré, je t'embrasse.

A mes beaux-parents

Merci de m'avoir accueilli dans vos familles. Maintenant, il faudrait le convaincre d'officialiser...

A mes étoiles

Marie Thérèse, partie trop tôt pour que je te connaisse.

Papi Jean. Je me souviens des repas à Dompierre, la grosse viande du dimanche et la purée maison.

Paulo, tu laisses un grand vide, tu n'étais plus là bien avant la fin, j'aurai aimé pouvoir te dire au revoir correctement, et que tu connaisses Alice. Tu dois bien les faire rire là où tu es.

A Anthony

Tu es mon soutien quotidien, tu me complètes, nous avons fait de nos différences une force. Personne n'aurait parié sur nous, et nous voilà 9 ans plus tard, toujours aussi complice. Tu m'as donné la plus belle des petites filles. Tu es mon confident, tu palies à mes manques en matière administrative et comptable.

Et, quoi que tu en dises, tu finiras par m'épouser, et à mes conditions, les femmes gagnent toujours.

A Alice, mon rayon de soleil, tu es la plus belle petite fille au monde (évidemment, tu es ma fille). Je te regarde grandir de jour en jour avec émerveillement. Tu as su séduire tout ton entourage, et je crains le jour où il faudra te dire non.

A mes amis

A Mathieu : Merci de m'avoir aidé à corriger cette thèse (et mon mémoire). Tu seras à coup sûr un grand professeur, il n'y a que toi pour apprécier autant les tableaux et les graphiques. Merci de m'avoir présentée à tout le groupe et surtout à Anthony. Merci pour tous nos fous rires.

A Jean : tu seras un super beau-père pour Alice. Jean pouet pouet forever.

A Alex : tu es le meilleur tour opérateur que je connaisse. Merci d'avoir donné à Anthony l'envie de lire, tu as sauvé mes moments de lecture en vacances.

A Mathilde et Marsia, pour les après-midi shopping et thé O'Bareuzai, la junk food du samedi soir et danse avec les stars.

A Pauline, Sylvain, Vivien, Fanny, Cyril et Aurore : pour toutes ces vacances passées à boire, à manger et à rigoler.

A Pierre Yves et Mélanie, le couple royal. Mélanie, tu es une super marraine, Alice finira pourrie gâtée. Merci pour les vacances à Briançon, les soirées (beaucoup trop arrosées pour certains). J'espère que votre mariage donnera des idées à Anthony.

Aux amis de la fac : Benji, Julie, Victor et Laulau, Pauline. Vous êtes partis vers de nouveaux horizons, mais vous serez toujours les bienvenus.

Aux co-internes de Pédiatrie : Elodie (pour toutes ces après-midi à Chalon passées à discuter de sujets douteux, à glousser, on les aura fait tourner en bourrique), Aurélie, Aylin, Pierre, Enguerrand, Sophie, Marion, Margaux, Bérangère, Océane, Ludivine, Lucile, et aux autres que j'ai moins connu. Merci de m'avoir supportée (pas tous les jours faciles je sais bien) pendant tout mon cursus.

Aux danseuses : Lolita, Floriane, Céline, Elodie, Emilie.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	13
PARTIE I : GENERALITES	14
1) La mucoviscidose	14
2) Scedosporium apiospermum	15
2.1) Taxonomie	15
2.2) Environnement	15
2.3) Méthodes de détection	15
2.4) Pathogénicité	17
2.5) Le Scedosporium dans la mucoviscidose	18
2.6) Traitement	19
Bibiliographie	20
PARTIE 2 :	24
INTRODUCTION	24
MATERIEL ET METHODE	26
1) Population d'étude	26
2) Données recueillies	26
2.1) Données cliniques	27
2.2) Données paracliniques :	28
3) Analyse statistique	29
RESULTATS	30
1) Caractéristiques des patients	31
2) Traitements pris par les patients	32
3) Colonisation bactérienne	34
4) Colonisation fongique et Mycobactérie	35
5) Colonisation par le Scedosporium	36
6) Statut aspergillaire	38
7) Evolution de la fonction respiratoire	39
8) Exacerbations	40
9) Consultations et hospitalisations	41
10) Impact sur l'IMC	43
DISCUSSION	44
CONCLUSION	50
BIIBLIOGRAPHIE	51
RESUME	55

ABREVIATIONS

ABPA: *Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique*

AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

CHU : *Centre Hospitalier Universitaire*

CRCM: *Centre de Ressource et de Compétence de la Mucoviscidose*

CVF : *Capacité Vitale Fonctionnelle*

EFR : *Exploration Fonctionnelle Respiratoire*

HGPO : *HyperGlycémie Provoquée Orale*

IgE : *Immunoglobuline E*

IMC : *Indice de Masse Corporelle*

ORL : *OtoRhinoLaryngé*

PCR ITS : *Polymerase Chain Reaction Internal Transcribed Spacer*

RGO: *Reflux Gastro-Oesophagien*

RR : *Risque Relatif*

SPP : *Espèce*

VEMS: *Volume Maximal Expiré en 1 Seconde*

PARTIE I : GENERALITES

1) La mucoviscidose

La mucoviscidose est une pathologie grave associée à une mortalité encore importante malgré les avancées thérapeutiques (1,1% en 2014 (1)). A ce jour, la mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe, avec une incidence de 1/4500 en France (2). De transmission autosomique récessive, elle est liée à la mutation du gène CFTR (situé sur le bras long du chromosome 7), entraînant une dysfonction du canal CFTR (3). Il existe plus de 1500 mutations du gène CFTR, réparties en cinq classes selon la répercussion sur la synthèse, la progression intracellulaire et la fonction de la protéine. La mutation la plus fréquente en France est la mutation $\Delta F508$ (4).

Le canal CFTR est situé sur le pôle apical des cellules épithéliales et permet l'efflux des ions chlorures. Il joue un rôle majeur dans l'équilibre hydro-électrique des sécrétions exocrines (3). Les manifestations des anomalies du canal CFTR sont multisystémiques : ORL, pulmonaires, digestives, endocriniennes et sexuelles (3). Les manifestations pulmonaires résultent d'une anomalie de la clairance mucociliaire, avec des sécrétions épaisses difficiles à mobiliser (4).

L'exposition respiratoire aux agents pathogènes, que ce soit bactéries ou champignons, est permanente. Les difficultés à éliminer ces particules inhalées dans la mucoviscidose conduisent à la colonisation des voies aériennes et du poumon, de manière transitoire ou chronique et favorisent les infections (5). Le rôle des bactéries comme *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* dans les exacerbations aiguës est bien connu, mais la colonisation fongique des voies aériennes est également responsable de multiples infections respiratoires (6). La colonisation fongique est favorisée par la petite taille des spores, qui atteignent facilement les alvéoles pour s'y développer, mais aussi par l'utilisation prolongée d'antibiotiques et de corticoïdes dans la mucoviscidose (7,8).

Les infections fongiques au cours de la mucoviscidose sont essentiellement liées à *Aspergillus fumigatus* (9), mais des champignons plus rares ont pu être mis en évidence grâce à des milieux de culture spécifiques. Ainsi, le *Scedosporium apiospermum* est le deuxième champignon filamenteux le plus fréquemment retrouvé dans les crachats des patients atteints de mucoviscidose (9–14)

2) Scedosporium apiospermum.

2.1) *Taxonomie*

Le genre *Scedosporium* est composé de deux espèces médicalement importantes : *Scedosporium apiospermum* et *Scedosporium prolificans* (15).

Le *Scedosporium apiospermum* est un champignon filamenteux, initialement considéré comme l'anamorphe de *Pseudallescheria boydii*. Gigaldo et al (16) ont démontré dans leur étude que le *Scedosporium apiospermum* est un complexe comprenant au moins cinq espèces distinctes : *Scedosporium aurantiacum*, *Pseudallescheria minutispora*, *Scedosporium dehoogii*, *Scedosporium apiospermum* et *Pseudallescheria boydii* (16,17). En France, le *Scedosporium apiospermum* et *Pseudallescheria boydii* auraient la plus forte prévalence dans ce complexe d'espèce (6).

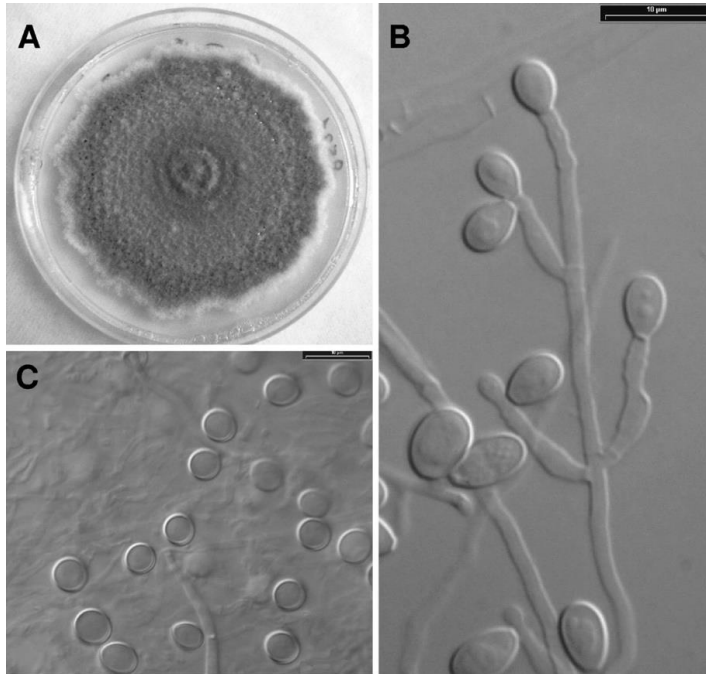
2.2) *Environnement*

Le *Scedosporium apiospermum* est un champignon ubiquitaire retrouvé dans les plantes en pots (le plus grand réservoir retrouvé dans les études environnementales chez les patients atteints de mucoviscidose (9)), les eaux riches en nutriments ou polluées, les boues d'épuration, le fumier et les sols. Les spores de *Scedosporium apiospermum* sont rarement retrouvées dans l'air ou sur les surfaces (1% des prélèvements de surface intérieure) (18–20).

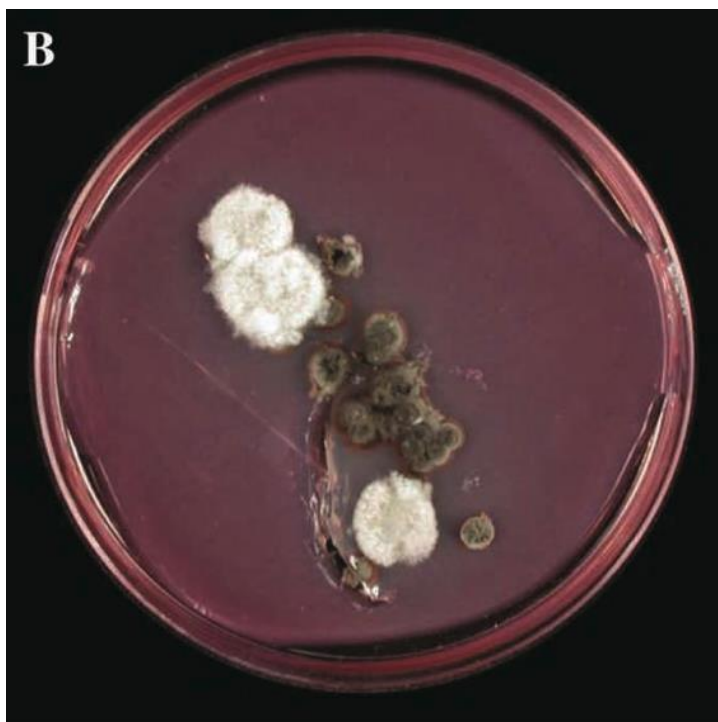
2. 3) *Méthodes de détection*

Les méthodes conventionnelles de détection et d'identification de *Scedosporium* spp sont peu sensibles et longues (jusqu'à 14 jours pour permettre une identification morphologique) (14,17). Sa croissance est fréquemment gênée par des micro-organismes se développant plus facilement dans les milieux de culture non sélectifs utilisés en routine dans la plupart des laboratoires (5,14). Le *Scedosporium* est mieux détecté avec un milieu sélectif tel que YPDA + cycloheximide (12), une gélose dichloran-rose bengal-chloramphenicol supplémentée avec du Benomyl.

Rainer et al ont montré que le milieu SceSel+(21) était efficace pour isoler le *Scedosporium* dans les prélèvements environnementaux, mais son utilisation dans les prélèvements mycologiques des crachats n'a pas été évalué .



A. *Scedosporium apiospermum*: colonie en croissance sur une gélose dextrose de pomme de terre après 14 jours à 25°. B et C. Visualisation des conides au microscope électronique. (16)



Culture de crachats de patients atteints de mucoviscidose, dans une gélose dichloran-rose Bengal – chloramphenicol supplémentée en benomyl. (12)

Les méthodes de détection moléculaire habituelles seraient insuffisamment sensibles pour identifier les *Scedosporium* spp dans les sécrétions respiratoires (22).

2.4) Pathogénicité

La colonisation par *Scedosporium apiospermum* est due à l'inhalation ou à un contact cutané avec les spores (12). Les données sur les mécanismes pathogènes du *Scedosporium apiospermum* sont limitées. Deux facteurs de virulence possibles ont été caractérisés : une protéinase extracellulaire appartenant à la sous-famille des serines-protéinases, proche de la protéinase alcaline produite par *Aspergillus fumigatus* (23) et une super-oxyde dismutase cytosolique cuivre-zinc (24). L'adhérence aux voies aériennes se fait par un processus médié par la lectine (7).

Le *Scedosporium* est responsable d'infections multiples, allant de l'atteinte cutanée simple à l'infection disséminée chez les immunodéprimés (25). Il est responsable de mycétomes à grain blancs après inoculation traumatique. Il peut également pénétrer dans les voies aériennes et causer des infections des voies respiratoires, dont le spectre est proche des infections à *Aspergillus* (sinusites, pneumonies nécrotiques, mycoses bronchopulmonaires allergiques, fungus ball) (12,13).

Le *Scedosporium* possède également un neurotropisme et peut causer des méningites (25). Il peut être responsable d'atteinte oculaire (26) ou endovasculaire (27). Les atteintes de la moelle épinière ou ostéoarticulaires sont rares, mais des cas d'ostéomyélites, d'arthrites périphériques, de spondylites, d'abcès paravertébraux, d'atteintes discales après un traumatisme chez des patients immunocompétents ont été décrits (28). Le *Scedosporium apiospermum* peut aussi être responsable d'abcès cérébraux ou de mycoses disséminées chez les immunodéprimés, comme les transplantés pulmonaires (12).

La dissémination peut être contiguëe ou hémotogène (particulièrement chez les immunodéprimés) (29).

2.5) Le Scedosporium dans la mucoviscidose

Le *Scedosporium apiospermum* a été décrit pour la première fois dans la mucoviscidose par Chabasse et al en 1991(12,30). Sa prévalence dans la mucoviscidose varie de 6,5% à 10% selon les études (13,31,32). L'âge moyen de colonisation est de 14.5 ans (rang 7.8–21 ans) (13,33) et le taux de colonisation augmente avec l'âge (11,33). Après l'âge de 10 ans, la séroprévalence du *Scedosporium apiospermum* est stable, suggérant une exposition répétée, ou que la sensibilisation persiste après la première exposition (34).

La colonisation par le *Scedosporium* est chronique. Les études génotypiques ont montré que chaque patient était colonisé par un phénotype unique conservé dans le temps (19). La colonisation par le *Scedosporium* fait souvent suite à la colonisation par *Aspergillus fumigatus* : il existe ainsi une co-infection par *Aspergillus* chez 75% des patients porteurs de *Scedosporium* (13,22). Les patients colonisés à *Scedosporium apiospermum* sont moins colonisés par *Pseudomonas aeruginosa*. Une thérapie anti-staphylococcique est un facteur de risque de colonisation par *Scedosporium* (22).

Le diagnostic d'infection à *Scedosporium* est difficile et souvent retardé parce que les symptômes cliniques sont aspécifiques et qu'une culture positive ne permet pas de différencier colonisation et infection (34). Généralement, la colonisation chronique des voies aériennes n'est pas associée à des signes cliniques. Cependant, Cimon et al. (13) ont montré que le *Scedosporium apiospermum* pourrait causer une mycose allergique bronchopulmonaire similaire à l'ABPA.

Le *Scedosporium* a une grande propension à la dissémination en cas d'immunodépression et doit être recherché avant une transplantation pulmonaire (5,25,28). Certains centres considèrent même qu'une colonisation à *Scedosporium* est une contre-indication à la transplantation, en se basant sur la faible sensibilité de ce champignon aux antifongiques courants et sur un taux de mortalité malgré traitement antifongique qui dépasse les 50%. (6,12,35,36).

Par ailleurs, d'autres comorbidités, comme le diabète, pourraient prédisposer aux infections sévères et à la dissémination extrapulmonaire (28) : ainsi, une pathologie bronchopulmonaire allergique et de rares cas d'infections invasives à *Scedosporium* ont été décrits chez des patients diabétiques (5,28).

Le *Scedosporium apiospermum*, en sécrétant des protéases et en relarguant des polysaccharides et des antigènes protéiques, pourrait contribuer à la réaction inflammatoire et à la dégradation progressive de la fonction respiratoire (12). Cependant, son effet réel sur la fonction respiratoire n'est pas démontré dans la littérature.

2.6) Traitement

Le *Scedosporium* est peu sensible aux antifongiques classiques (comme l'amphotéricine), ce qui rend son traitement difficile. Il existe une efficacité in vitro des triazolés, à l'exception du fluconazole (5). Le voriconazole est un nouvel antifongique triazolé à large spectre qui a montré une efficacité in vitro comparable à l'itraconazole contre le *Scedosporium* (5). Il est à ce jour l'antifongique le plus efficace pour traiter le *Scedosporium* (37,38). Administrable par voie orale ou intraveineuse, il présente cependant des effets secondaires fréquents comme des troubles visuels, une photosensibilité et des troubles digestifs (37,39), qui en limitent parfois l'utilisation.

Bibliographie

1. Registre français de la mucoviscidose 2014 [en ligne]. [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf
2. Mucoviscidose [en ligne]. [cité 10 déc 2015]. Disponible: <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>
3. De Blic J, Delacourt C. Pneumologie Pédiatrique. Flammarion; 2009. 270p.
4. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005 mai ; 352(19): 1992- 2001.
5. Borghi E, Iatta R, Manca A, Montagna MT, Morace G. Chronic airway colonization by *Scedosporium apiospermum* with a fatal outcome in a patient with cystic fibrosis. Med Mycol. 2010 nov;48 Suppl 1:S108- 13.
6. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara J-P, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. Med Mycol. 2013 août ;51(6): 603- 13.
7. Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: bystanders or pathogens? Int J Biochem Cell Biol. 2014 juill ;52:161- 73.
8. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, Ranganathan SC, Waters VJ, Ratjen FA. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2014 oct;11(8):1298- 306.
9. Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, Delacourt C, de Blic J. Fungal infections in cystic fibrosis. Arch Pédiatrie. 2011 mai ;18 Suppl 1: S15- 21.
10. Nagano Y, Cherie MB, Goldsmith CE, Stuart EJ, Rendall J, Moore JE. Emergence of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. BMJ Case Rep ;2009 [en ligne]. [cité 12 nov 2015] Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034750/>
11. Paugam A, Baixench M-T, Demazes-Dufeu N, Burgel P-R, Sauter E, Kanaan R, Dusser D, Dupouy-Carnet J, Hubert D. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. Med Mycol. 2010 nov ;48 Suppl 1:S32- 6.
12. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis--a review. Med Mycol. 2009 juin ;47(4):387- 97.

13. Cimon B, Carrère J, Vinatier JF, Chazalette JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2000 janv;19(1):53- 6.
14. Blyth CC, Harun A, Middleton PG, Sleiman S, Lee O, Sorrell TC, Meyer W, Chen SCA. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol*. 2010 janv;48(1):314- 6.
15. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos C, Knudsen T, Buchanan W, Milanovich J, Sutton DA, Fothergill A, Rinaldi MG, Shea YR, Zaoutis T, Kottlilil S, Walsh TJ. Infections Caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008 janv ; 21(1): 157- 97.
16. Gilgado F, Cano J, Gené J, Sutton DA, Guarro J. Molecular and phenotypic data supporting distinct species statuses for *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* and the proposed new species *Scedosporium dehoogii*. *J Clin Microbiol*. 2008 fevr ; 46(2):766- 71.
17. Harun A, Blyth CC, Gilgado F, Middleton P, Chen SC-A, Meyer W. Development and validation of a multiplex PCR for detection of *Scedosporium* spp. in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2011 avr; 49(4):1508- 12.
18. Beguin H, Nolard N. Mould biodiversity in homes I. Air and surface analysis of 130 dwellings. *Aerobiologia*. 1994 dec;10(2-3):157- 66.
19. Defontaine A, Zouhair R, Cimon B, Carrère J, Bailly E, Symoens F, Diouri M, Hallet JN, Bouchara JP. Genotyping study of *Scedosporium apiospermum* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2002 juin;40(6):2108- 14.
20. Rougeron A, Schuliar G, Leto J, Sitterlé E, Landry D, Bougnoux M-E, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S. Human-impacted areas of France are environmental reservoirs of the *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* species complex. *Environ Microbiol*. 2015 avr;17(4):1039- 48.
21. Rainer J, Kaltseis J, de Hoog SG, Summerbell RC. Efficacy of a selective isolation procedure for members of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008 mars;93(3):315- 22.
22. Blyth CC, Middleton PG, Harun A, Sorrell TC, Meyer W, Chen SC-A. Clinical associations and prevalence of *Scedosporium* spp. in Australian cystic fibrosis patients: identification of novel risk factors? *Med Mycol*. 2010 nov;48 Suppl 1:S37- 44.
23. Larcher G, Cimon B, Symoens F, Tronchin G, Chabasse D, Bouchara JP. A 33 kDa serine proteinase from *Scedosporium apiospermum*. *Biochem J*. 1996 avr;315 (Pt 1):119- 26.

24. Lima OC, Larcher G, Vandeputte P, Lebouil A, Chabasse D, Simoneau P, Bouchara JP. Molecular cloning and biochemical characterization of a Cu,Zn-superoxide dismutase from *Scedosporium apiospermum*. *Microbes Infect Inst Pasteur*. 2007 avr;9(5):558- 65.
25. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, Jacobs F. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2006 mai ; 25(5):603- 7.
26. Nulens E, Eggink C, Rijs AJMM, Wesseling P, Verweij PE. Keratitis caused by *Scedosporium apiospermum* successfully treated with a cornea transplant and voriconazole. *J Clin Microbiol*. 2003 mai ;41(5):2261- 4.
27. O'Bryan TA, Browne FA, Schonder JF. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) endocarditis. *J Infect*. 2002 avr ;44(3):189- 92.
28. Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, Paugam A, Dougados M. Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008 janv ;7(1):89- 91.
29. Uenotsuchi T, Moroi Y, Urabe K, Tsuji G, Koga T, Matsuda T, Furue M. Cutaneous *Scedosporium apiospermum* infection in an immunocompromised patient and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2005 ;85(2):156- 9.
30. Chabasse D, Bouchara JP, Chazallete JP. Cystic fibrosis and fungal colonization by *Scedosporium apiospermum*. About three cases [en ligne] [cité 9 mars 2016]. Disponible: https://scholar.google.com/scholar?cluster=18266282088385446943&hl=fr&as_sdt=2005&sciodt=0,5
31. Williamson EC, Speers D, Arthur IH, Harnett G, Ryan G, Inglis TJ. Molecular epidemiology of *Scedosporium apiospermum* infection determined by PCR amplification of ribosomal intergenic spacer sequences in patients with chronic lung disease. *J Clin Microbiol*. 2001 janv ;39(1):47- 50.
32. Mayr A, Lass- Fiörl C, Dierich MP, Rainer J. Abundance of *Pseudallescheria boydii* in cystic fibrosis patients revealed by a semi-selective isolation method [en ligne]. [cité 9 mars 2016]. Disponible: http://www.p-e-g.org/sac/fruehjahrstagung07/Mayr_poster.pdf
33. Cimon B, Carrere J, Chazallete JP, Ginies JL, Six P, Vinatier JF, Chabasse D, Bouchara JP. Fungal colonization and immune response to fungi in cystic fibrosis. *ResearchGate*. 1995 janv ;5(4):211-6.

34. Parize P, Billaud S, Bienvenu AL, Bourdy S, Le Pogam MA, Reix P, Picot S, Robert R, Lortholary O, Bouchara JP, Durieu I. Impact of *Scedosporium apiospermum* complex seroprevalence in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014 dec ;13(6):667- 73.
35. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Thomas E, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 juill ;25(7):745- 55.
36. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis*. 2005 janv ; 40(1):89- 99.
37. Kauffman CA. New antifungal agents. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 avr; 25(2): 233- 9.
38. Kale P, Johnson LB. Second-generation azole antifungal agents. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2005 fevr;41(2):91- 105.
39. VFEND [en ligne]. [Cité 20 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021220.pdf>

PARTIE 2 :

SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM DANS LA MUCOVISCIDOSE : IMPACT SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Maud COURTOIS¹, Frédéric DALLE², Marie-Laure DALPHIN³,
Anne-Sophie MARIET⁴, SCHERER Emeline⁵, Mathieu LEGENDRE⁶,
RICHAUD THIRIEZ Bénédicte⁷, Frédéric HUET¹,
Stéphanie PEREZ-MARTIN¹

¹ Service de Pédiatrie 1, CHU DIJON

² Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU DIJON

³ Service de Pédiatrie – CRCM, CHRU BESANCON

⁴ Service Biostatistiques et Information Médicale, CHU DIJON

⁵ Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHRU BESANCON

⁶ Service de Néphrologie, CHU DIJON

⁷ Service de Pneumologie – CRCM, CHRU BESANCON

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la pathologie génétique la plus fréquente en Europe, avec une incidence de 1/4500 en France (2). De transmission autosomique récessive, elle est liée à la mutation du gène CFTR, codant pour le canal CFTR (3). Les manifestations des anomalies du canal CFTR sont multisystémiques, mais l'atteinte pulmonaire est la principale responsable de la morbidité (3). L'épaississement du mucus favorise la stagnation et la colonisation par les pathogènes bactériens ou fongiques.

Les infections fongiques sont également favorisées par l'utilisation prolongée d'antibiotiques et de corticoïdes dans la mucoviscidose (7,8). Elles sont liées à *Aspergillus fumigatus* principalement (9), mais aussi à des champignons plus rares, dont le principal est *Scedosporium apiospermum* (9–14).

Le *Scedosporium apiospermum* est un champignon filamenteux ubiquitaire retrouvé dans les plantes en pot, les eaux stagnantes et les sols (9). Sa détection en laboratoire nécessite des milieux spécifiques, tels le SceSel+(21), car sa croissance sur les milieux de routine est lente et difficile (5,14).

La prévalence de la colonisation à *Scedosporium* dans la mucoviscidose varie de 6,5% à 10% dans les études (13,31,32), avec un âge moyen de colonisation de 14,5 ans (13,33). La colonisation par *Scedosporium* est chronique (19), avec des symptômes cliniques aspécifiques (34) ou pouvant s'apparenter ou évoquer une mycose bronchopulmonaire (13). Sa recherche et son traitement sont indispensables avant transplantation, devant le risque de dissémination létale en cas d'immunodépression (6,12,35,36).

L'atteinte de la fonction respiratoire causée par le *Scedosporium* n'est pas démontrée dans la littérature et le doute persiste sur la réelle pathogénicité de ce champignon en l'absence d'immunodépression dans la mucoviscidose.

L'objectif principal de notre étude est de rechercher les effets de la colonisation par *Scedosporium* sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose. L'objectif secondaire est d'étudier son impact sur la qualité de vie du patient.

MATERIEL ET METHODE

Une étude descriptive rétrospective a été réalisée dans deux centres français : le CHU de Dijon et le CHU de Besançon.

1) Population d'étude

La population d'étude englobait tous les patients (enfants et adultes) atteints de mucoviscidose suivis à Dijon et à Besançon. Etaient inclus les patients chez qui l'on avait retrouvé du *Scedosporium* de tout type dans les prélèvements mycologiques des crachats de 2008 à 2014 inclus (à partir des données du laboratoire de parasitologie de Besançon et des résultats de laboratoire récoltés dans les dossiers informatiques pour les patients de Dijon).

Etaient exclus les patients pour qui les données sur la fonction respiratoire n'étaient pas disponibles (trop jeunes pour bénéficier d'une exploration fonctionnelle respiratoire, ou données manquantes).

2) Données recueillies

Pour chaque patient des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et paracliniques ont été recueillies. Les données ont été collectées à partir des dossiers papiers et informatiques du CHU de Dijon (logiciel DxCare) et du CHU de Besançon (logiciel Mucodomeos). Les données ont été exportées dans un fichier Excel (Microsoft, Redmond, Washington)

Pour chaque patient, des données générales étaient recueillies :

- Génotype
- Age au diagnostic de la mucoviscidose
- Mode de diagnostic de la mucoviscidose
- Existence d'une insuffisance pancréatique exocrine (définie par une élastase fécale < 200ug/g)

Pour chaque patient, les données suivantes étaient recueillies chaque année et sur cinq ans d'évolution (2 ans et 1 an avant la colonisation, l'année de la colonisation, 1 an et 2 ans après la colonisation) :

2.1) Données cliniques

- Les données récoltées par années étaient :
 - Age, IMC exprimés en Z-score. Les Z-scores ont été calculés avec le logiciel WHO AnthroPlus (Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse).
 - Comorbidités : reflux gastro-œsophagien, diabète.
 - Nombre d'exacerbations : une exacerbation est définie par la survenue d'un épisode aigu de détérioration clinique sur un état stable : altération de l'état général (anorexie, asthénie, diminution de l'activité, stagnation pondérale ou amaigrissement, rarement fièvre) ou respiratoire (augmentation de la toux, de l'encombrement, du volume et de la purulence des crachats, de la gêne respiratoire) (40).
 - Nombre d'hospitalisations : une hospitalisation est définie par un séjour aux urgences, dans un service de pédiatrie générale, de soins intensifs ou de réanimation pour une exacerbation.
 - Nombre de consultations au CRCM.
 - Nombre de cures d'antibiothérapies per os et intraveineuses.
 - Traitement pris par le patient (antibioprophylaxie per os et inhalée, corticoïdes per os et inhalés, bronchodilatateurs, fluidifiants, oxygénothérapie, ventilation non invasive).
 - Statut aspergillaire pour chaque patient, classé en trois catégories : pas d'ABPA, ABPA possible et ABPA traitée, en fonction de critères cliniques, biologiques et radiologiques, tirés de la conférence de consensus de la Cystic Fibrosis Foundation (41).

2.2) Données paracliniques :

L'évaluation de la fonction respiratoire s'est faite à l'aide des EFR, qui ont été réalisées une fois par an dans l'unité médico-technique du service de pneumologie du CHU de DIJON et au CRCM de Dijon à chaque consultation pour les patients Dijonnais. Les EFR ont été réalisées dans le service d'exploration fonctionnelle respiratoire du CHU de Besançon pour les patients Bisontins lors de chaque consultation. Les valeurs maximales et moyennes sur l'année du VEMS ont été récoltées en tant que critère d'analyse principal dans notre étude. Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'une valeur normalisée à l'âge, à la taille et au poids des patients.

L'ensemble des analyses biologiques a été réalisé dans les laboratoires de cytologie, de biochimie et d'immunologie du CHU de Dijon pour les patients Dijonnais et du CHU de Besançon pour les patients Bisontins.

- Examen cytbactériologique des crachats : des techniques de routine ont été utilisées pour rechercher les germes pathogènes les plus fréquents dans la mucoviscidose.
- Examen mycologique des crachats à Dijon : les prélèvements de crachats ont été préalablement dilués avec un digesteur. 100 µl de la dilution ont été placés en incubation dans un milieu de Sabouraud, 100 µl dans un milieu Chromagar, et 1 goutte placée à l'état frais pour un examen direct sous microscope. Les prélèvements ont été placés en incubation à l'étuve à 30° pendant 10 jours et vérifiés toutes les 48h, à la recherche de champignon filamenteux. L'identification du *Scedosporium* a été faite par examen direct et en cas d'échec par identification moléculaire (PCR ITS panfongique). Le typage du *Scedosporium* n'a pas été systématique, le résultat mycologique rendait alors *Scedosporium* sp.
- Examen mycologique des crachats à Besançon : de 2008 à 2011, les prélèvements ont été placés, après dilution par un digesteur, en incubation dans un milieu Sabouraud + Actidione à 30°, vérifiés toutes les 48h, avec identification par examen direct. Depuis le 23/10/2011, le milieu sélectif SceSel + issu de la publication de Rainer J. et al (21) a été utilisé.
- Statut aspergillaire : sérologie aspergillaire (exprimée en arc à Besançon, en arc puis en taux d'Antigène à partir de 2012 à Dijon) et IgE anti-aspergillaire.

3) Analyse statistique.

L'analyse statistique a porté sur le critère principal (l'évolution du VEMS). La comparaison de la fonction respiratoire pour chaque patient entre avant et après contamination par le *Scedosporium* a été réalisée avec le test non paramétrique des rangs signés de Wilcoxon.

Le critère avant contamination correspondait à 2 ans et 1 an avant contamination, le critère après colonisation correspondait à l'année de la colonisation, 1 et 2 ans après.

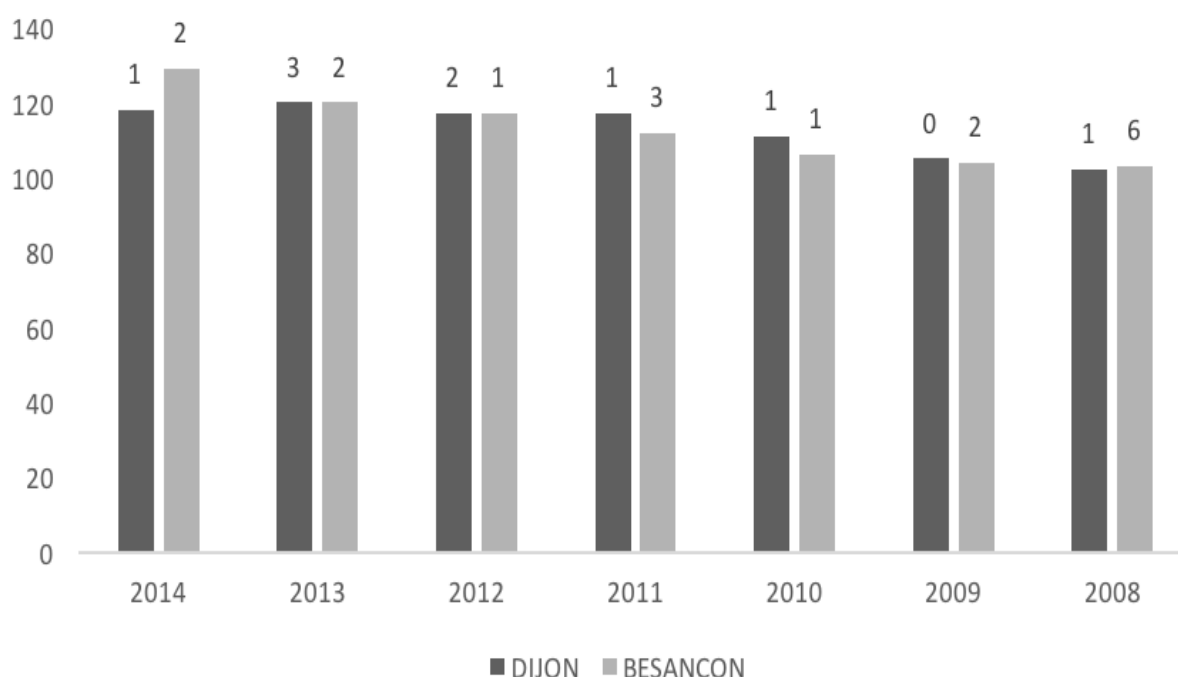
L'analyse de l'évolution de la fonction respiratoire en fonction du statut aspergillaire a été réalisée avec le test non paramétrique de Mann Whitney.

Tous les tests statistiques ont été réalisés de manière bilatérale avec un risque alpha de 5 %. Les différentes analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3 pour Windows (The SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTATS

Entre 2008 et 2014, le *Scedosporium* a été retrouvé dans les crachats de 26 patients (9 à Dijon, 17 à Besançon). En 2014, le CHU de DIJON a suivi 114 patients atteints de mucoviscidose, le CHU de BESANCON 129. La répartition des patients des deux centres au cours du suivi est représentée dans la figure 1.

Figure 1 : Répartition des patients atteints de mucoviscidose et des patients colonisés à *Scedosporium* au cours du suivi



*Les barres de couleurs correspondent au nombre de patients suivis dans le centre par année. Les chiffres au dessus des barres correspondent au nombre de patients qui se sont colonisés à *Scedosporium* par année.*

Deux patients étaient trop jeunes (moins d'un an et 3 ans) au moment du diagnostic de contamination par *Scedosporium* pour bénéficier d'EFR, ils ont donc été exclus. Des données étaient manquantes pour 5 patients, ils ont été exclus également de l'étude.

Au total, 19 patients ont donc été inclus dans notre étude. Ils étaient âgés de 5 à 33 ans à la date d'inclusion (deux ans avant la colonisation par *Scedosporium*).

1) Caractéristiques des patients

Les différentes caractéristiques des patients ont été présentées dans le tableau 1. L'âge moyen au diagnostic de mucoviscidose était de $2,06 \pm 3,4$ ans. Tous les patients présentaient au moins une mutation $\Delta F508$, 12 patients étaient homozygotes.

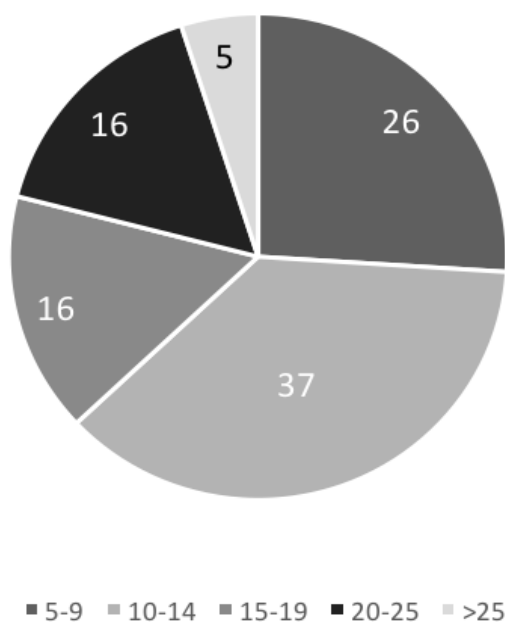
Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

	Nombre de patients	%
SEXE		
Féminin	4	21,1
Masculin	15	79,0
GENOTYPE		
$\Delta F508/136_185+69del119pbins299pb$	1	5,3
$\Delta F508/1782delA$	1	5,3
$\Delta F508/2347P$	1	5,3
$\Delta F508/DF508$	12	63,2
$\Delta F508/E1221V$	1	5,3
$\Delta F508/E60K$	1	5,3
$\Delta F508/K710X$	1	5,3
$\Delta F508/S1251N$	1	5,3
MODE DE DIAGNOSTIC DE MUCOVISCIDOSE		
Iléus méconial	4	21,1
Symptômes respiratoire	9	47,4
Dépistage néonatal	3	15,8
Stéatorrhée	3	15,8
Retard de Croissance	4	21,1
Antécédents familiaux	4	21,1
Autre	1	5,3
INSUFFISANCE PANCREATIQUE		
	19	100
COMORBIDITES		
Diabète sucré	5	26,3
RGO	7	36,8

5 patients âgés de 14 à 21 ans ont eu un diagnostic de diabète posé après une HGPO pathologique au cours du suivi.

La répartition par tranche d'âge des patients à l'inclusion (deux ans avant le diagnostic de colonisation) est présentée dans la figure 2.

Figure 2 : Age des patients au moment de l'inclusion

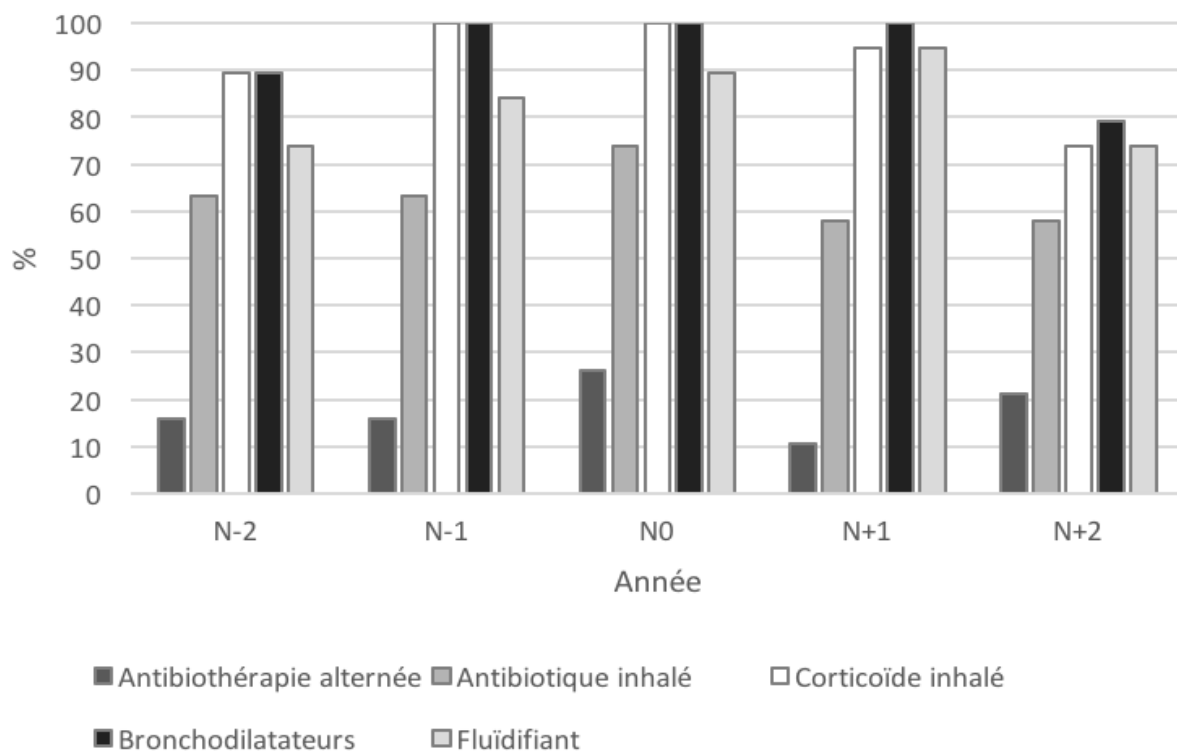


Les camemberts de couleur correspondent aux pourcentages de patients par tranche d'âge (exprimée en année).

2) Traitements pris par les patients

Les différents traitements anti-infectieux et respiratoires pris par les patients au cours du suivi ont été représentés dans la figure 3. Un patient a été placé sous ventilation non invasive lors de la dernière année de suivi (patient n°9). Deux patients ont été placés sous oxygénothérapie lors du suivi (patient 9 à 1 et 2 ans après la colonisation, patient 15 l'année de la colonisation). Le patient 16 a bénéficié d'une greffe pulmonaire l'année ayant suivi la colonisation.

Figure 3 : Traitements pris par les patients au cours du suivi.



N-2, N-1, N0, N+1 et N+2 : 2 ans et 1 ans avant la colonisation, année de la colonisation, 1 et 2 ans après la colonisation.

Les barres correspondent aux pourcentages de patients traités chaque année.

Un traitement associant des corticoïdes inhalés et des bronchodilatateurs a été donné à plus de 90% des patients.

Des fluidifiants bronchiques ont été donnés à plus de 70% des patients au cours du suivi.

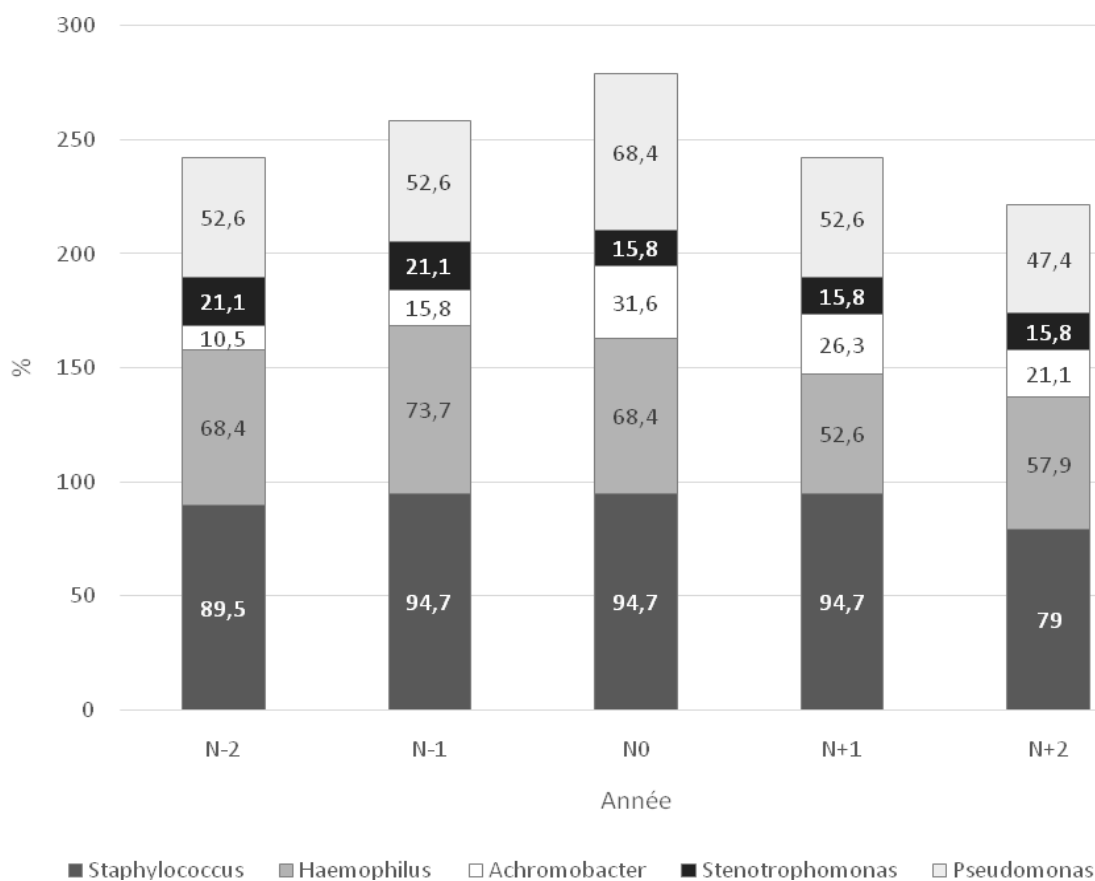
Une antibiothérapie alternée a été mise en place chez les patients présentant des exacerbations trop fréquentes. Le taux d'antibiothérapie alternée augmente l'année de la colonisation (de 15,8 à 26,3%).

Les antibiotiques inhalés ont été donnés à visée anti-*Pseudomonas aeruginosa* ou staphylocoque.

3) Colonisation bactérienne

La colonisation bactérienne au cours du suivi est présentée dans la figure 4. La positivité de la recherche des germes pathogènes les plus fréquents de la mucoviscidose (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Achromobacter*, *Stenotrophomonas*) est constante sur toute la période de suivi, témoignant d'une colonisation chronique. Le taux de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* a diminué de 30% après colonisation au *Scedosporium*.

Figure 4 : Recherche des germes pathogènes les plus fréquents dans les crachats des patients au cours du suivi.



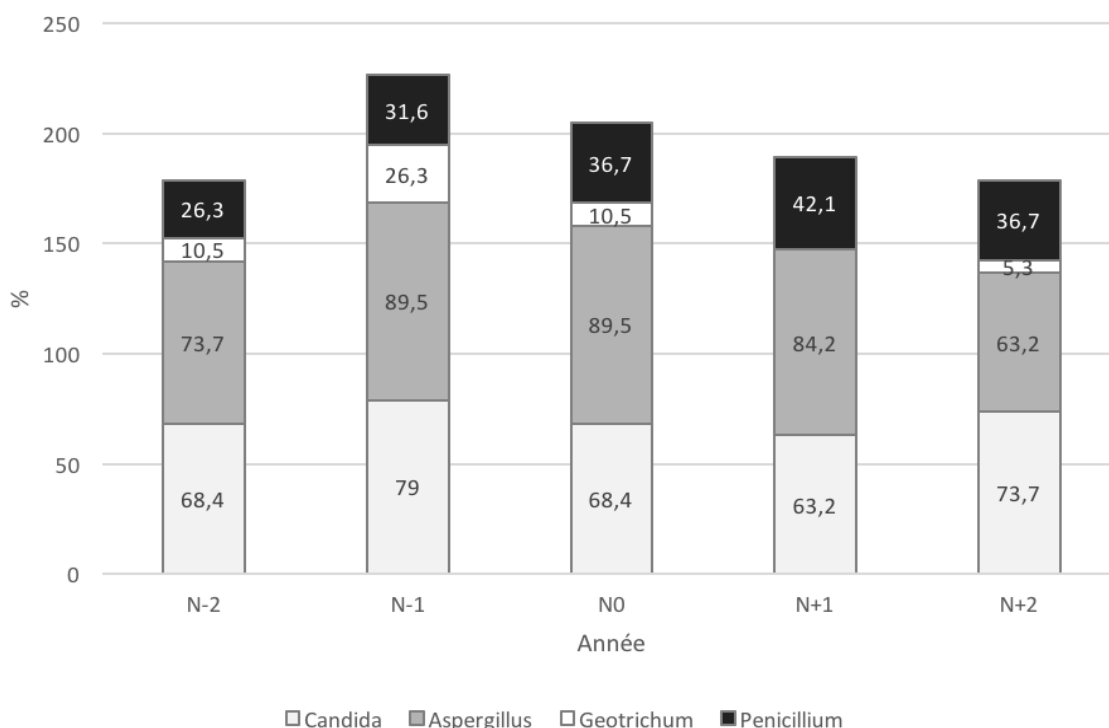
Les barres de différentes couleurs correspondent aux cinq germes les plus fréquemment rencontrés dans la mucoviscidose (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Pseudomonas aeruginosa*). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'examens bactériologiques des crachats positifs sur les deux années précédant la contamination par *Scedosporium* (N-2 et N-1), l'année de la contamination (N0) et les deux années suivant la contamination (N+1 et N+2).

Les autres germes retrouvés au cours des cinq années de suivis étaient : streptocoque du groupe A (5 patients), Escherichia coli (5 patients), Serratia marcescens (4 patients), Enterobacter cloacae (3 patients), Proteus mirabilis (2 patients), Klebsiella oxytoca (2 patients), Burkholderia cepacia (2 patients), Morganella morganii (1 patient) et Branhamella catarrhalis (1 patient).

4) Colonisation fongique et Mycobactérie

Les prélèvements mycologiques des crachats au cours du suivi sont présentés dans la figure 5.

Figure 5 : Recherche des champignons les plus fréquents dans les crachats des patients au cours du suivi.



Les barres de différentes couleurs correspondent aux quatre champignons les plus fréquemment rencontrés dans notre étude (*Candida species*, *Aspergillus fumigatus*, *Geotrichum species*, *Penicillium species*). Les résultats sont exprimés en pourcentage d'examens mycologiques des crachats positifs sur les deux années précédant la contamination par *Scedosporium* (N-2 et N-1), l'année de la contamination (N0) et les deux années suivant la contamination (N+1 et N+2).

La positivité de la recherche d'*Aspergillus fumigatus* et *Candida* (toutes espèces confondues) au cours du suivi est constante, témoignant d'une colonisation chronique.

Mycobacterium abscessus a été retrouvé dans les crachats de deux patients : patient 1, retrouvé pendant 4 ans (de N-2 à N+1) mais non traité et patient 9 à N0, traité.

5) Colonisation par le *Scedosporium*

En 2014, date de fin de l'étude, la prévalence de colonisation à *Scedosporium* était de 7,6% (9 patients sur 118) à Dijon, et de 13,2% (17 patients sur 129) à Besançon. L'âge moyen à la colonisation par *Scedosporium* était de $16,37 \pm 6,64$ ans parmi les 19 patients de l'étude. Deux patients ont été exclus de l'étude car la contamination avait eu lieu à 6 mois pour l'un et 3 ans pour l'autre, empêchant la réalisation d'EFR. Le tableau 2 représente l'évolution de la colonisation à *Scedosporium*.

L'identification précise du type de *Scedosporium* a été systématique à Besançon. Une co-colonisation par *Scedosporium apiospermum* et *Scedosporium prolificans* a été mise en évidence chez 3 patients (n° 7, 10, 11). Pour les patients dijonnais, la distinction entre ces deux espèces n'a pas été réalisée de manière systématique à chaque prélèvement et n'a pas été réalisée chez 3 patients (n° 15, 16, 18).

Un traitement à visée thérapeutique contre le *Scedosporium* par voriconazole a été donné chez 8 patients. Le *Scedosporium* n'a pas été retrouvé dans les crachats suite au traitement pour 5 patients parmi les 8 traités et pour 7 des 11 des patients non traités.

Ainsi, au total, 4 patients non traités et 4 patients traités ont présentés une colonisation chronique au *Scédosporium*.

Tableau 2 : Evolution de la colonisation à *Scedosporium*.

	NO	N+1	N+2
1	Sc-prolif	0	0
2	Sc-prolif	0	NC
3	Sc-apio	Sc-apio	0
4	Sc-apio	0	0
5	Sc-apio	0	0
6	Sc-apio	0	0
7	Sc-apio	Sc-apio + Sc-prolif	Sc-apio + Sc-prolif
8	Sc-sp	0	0
9	Sc-apio	0	0
10	Sc-apio	Sc-prolif	NC
11	Sc-apio	Sc-prolif	0
12	Sc-sp	Sc-apio	Sc-apio
13	Sc-sp	Sc-apio	Sc-sp
14	Sc-apio	Sc-apio	Sc-apio
15	Sc-sp	0	NC
16	Sc-sp	0	0
17	Sc-sp	Sc-apio	Sc-ap
18	Sc-sp	0	0
19	Sc-apio	0	0

NO, N+1, N+2 : Année de la colonisation, l'année suivante et deux ans après. Sc-apio : *Scedosporium apiospermum* ; Sc-prolif= *Scedosporium prolificans* ; Sc-sp : *Scedosporium species* ; NC : données manquantes.

Les lignes en gris clairs correspondent aux patients qui ont bénéficiés d'un traitement par voriconazole. Les patients de 1 à 11 sont suivis à Besançon, les patients de 12 à 19 à Dijon.

6) Statut aspergillaire

L'évolution du statut aspergillaire est présentée dans la figure 6.

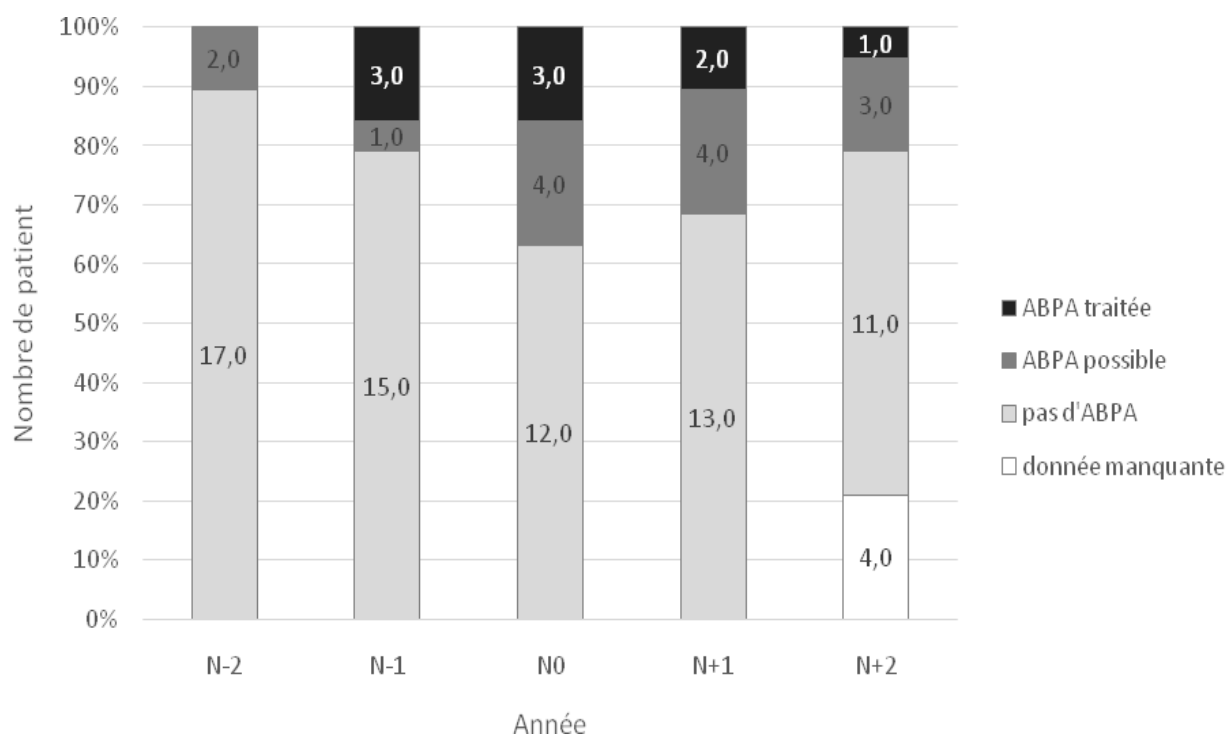
Au total, 5 patients ont été traités suite à une ABPA probable (patients 4,6, 14, 17,19). 3 patients n'ont pas été traités malgré une ABPA possible (patients 3, 7, 10). 11 patients n'ont présenté aucun signe évocateur d'ABPA au cours des cinq ans de suivi.

Le traitement donné pour ABPA était initialement l'itraconazole pour tous.

Un patient (patient 14) a reçu du voriconazole devant l'échec du traitement par itraconazole.

Deux patients (patients 6 et 17) ont reçu des corticoïdes per os.

Figure 6 : Statut aspergillaire au cours des 5 années de suivi.

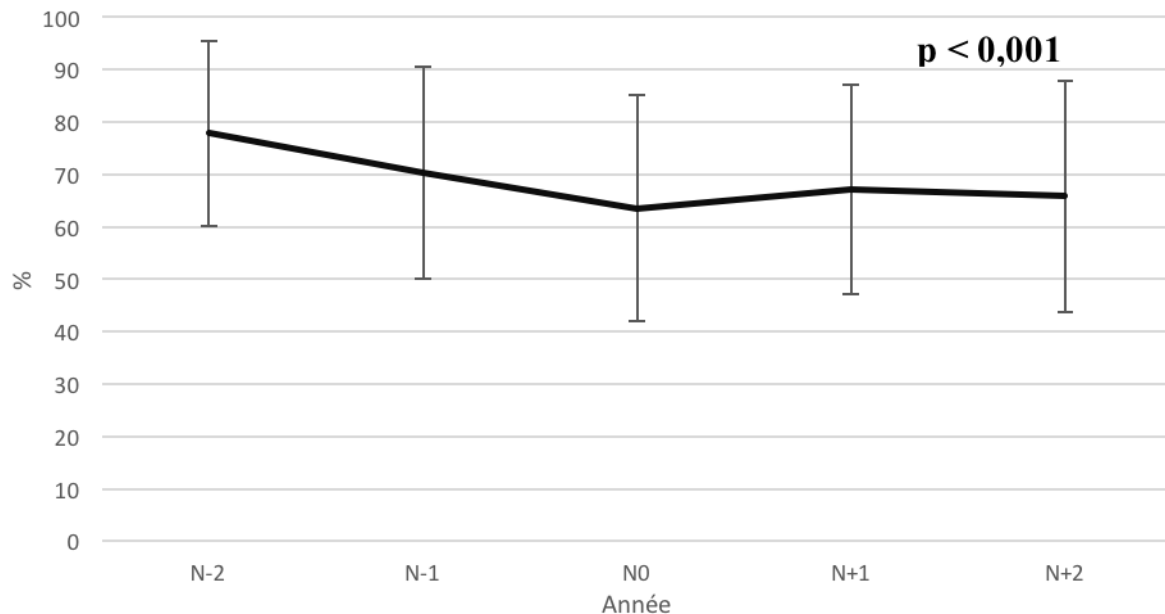


Les barres de couleurs différentes représentent le pourcentage de patient présentant les statuts aspergillaires suivants : pas d'ABPA, ABPA possible, ABPA traitée, sur les deux années précédant la colonisation à *Scedosporium* (N-2 et N-1), l'année de la colonisation et les deux années suivantes (N+1 et N+2). Les chiffres dans les barres correspondent aux nombres de patients concernés. Des données manquent pour 4 patients deux ans après la colonisation.

7) Evolution de la fonction respiratoire

L'évolution du VEMS moyen est présentée dans la figure 7.

Figure 7 : Evolution du VEMS moyen sur 5 ans



N-2, N-1, N0, N+1, N+2 : 2 ans et 1 ans avant la colonisation, année de la colonisation, 1 et 2 ans après la colonisation. Le VEMS moyen est exprimé en pourcentage par rapport aux normes pour le poids, l'âge et la taille de chaque patient.

Une baisse significative de $-9,28 \pm 9,94\%$ du VEMS moyen entre avant la colonisation (N-2 et N-1) et après colonisation (N0, N+1 et N+2) a été retrouvée ($73,51 \pm 17,7\%$; $64,24 \pm 19,46\%$; $p < 0,001$).

Le VEMS moyen deux ans avant la colonisation était de $77,87 \pm 17,71\%$ (minimum 29,8, maximum 112%), pour une moyenne d'âge de $14,4 \pm 6,2$ ans. Le VEMS moyen deux ans après la colonisation était de $65,87 \pm 22,05\%$ (minimum 35,5%, maximum 100%), soit une baisse moyenne de 3,1% par an.

Le VEMS maximum moyen (moyenne des meilleurs VEMS par patient et par année) avant colonisation était de $86,68 \pm 20,1\%$, et de $81,89 \pm 22,11\%$, soit une baisse de $4,79 \pm 14,77\%$ non significative ($p = 0,11$). Il passe ainsi de $84,95 \pm 19,42\%$ deux ans avant la colonisation à $75,75 \pm 20,2\%$ deux ans après la colonisation.

En comparant l'évolution du VEMS moyen avant et après contamination, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant bénéficié d'un traitement du Scedosporium et ceux non traités ($-10,42 \pm 10,10$ chez les non traités, $-7,7 \pm 10,17$ chez les traités, $p=0,72$).

En comparant l'évolution du VEMS moyen avant et après contamination, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant eu une ABPA probable ou traitée et les patients indemne d'ABPA ($-7,91 \pm 8,94$ chez les patients sans ABPA, $-11,15 \pm 11,53$ chez les patients avec ABPA, $p=0,54$).

En comparant l'évolution du VEMS moyen avant et après contamination, il n'y avait pas de différence significative entre les patients ayant ou non un diabète ($-8,81 \pm 9,45$, $-10,59 \pm 12,29$, $p=0,44$).

8) Exacerbations

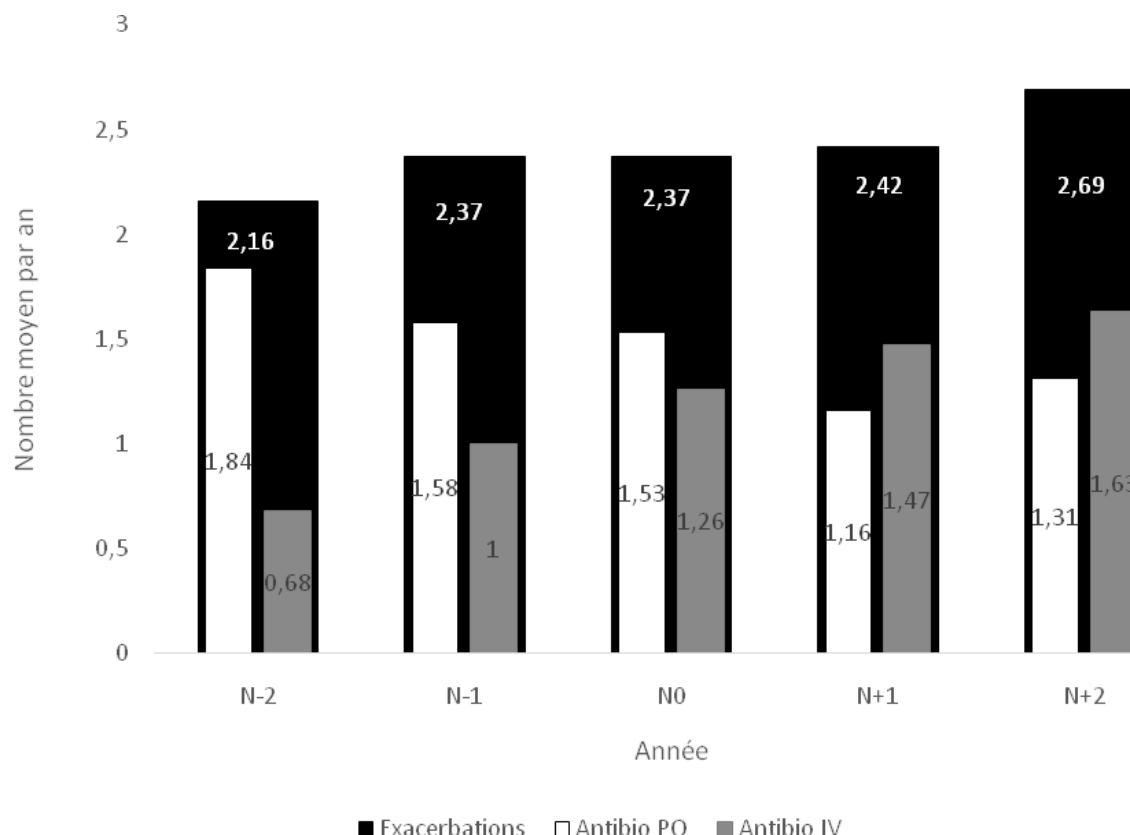
Le nombre moyen d'exacerbations au cours du suivi ainsi que les antibiothérapies réalisées pour ces exacerbations sont présentées dans la figure 8.

Il y avait une augmentation progressive du nombre d'exacerbations par patients et par an ($2,16 \pm 2,19$ deux ans avant la colonisation, $2,69 \pm 2,3$ deux ans après la colonisation), soit une augmentation moyenne de 3,9% par an.

Le nombre d'antibiothérapies intraveineuses par patient et par an a doublé au cours du suivi ($0,68 \pm 1,06$ deux ans avant la colonisation, $1,63 \pm 1,54$ deux ans après la colonisation).

Une antibiothérapie intraveineuse séquentielle a été mise en place pour 6 patients au cours du suivi, devant des exacerbations trop fréquentes (patients 1, 5, 14, 15, 16, 19).

Figure 8 : Taux d'exacerbations, d'antibiothérapies per os et intraveineuses au cours des 5 années de suivi.



*Les barres de couleur représentent le nombre moyen d'exacerbations, d'antibiothérapies per os et intraveineuses, par patient et par an, les deux années précédant la colonisation par *Scedosporium* (N-2 et N-1), l'année de la colonisation et les deux années suivant la colonisation (N+1 et N+2).*

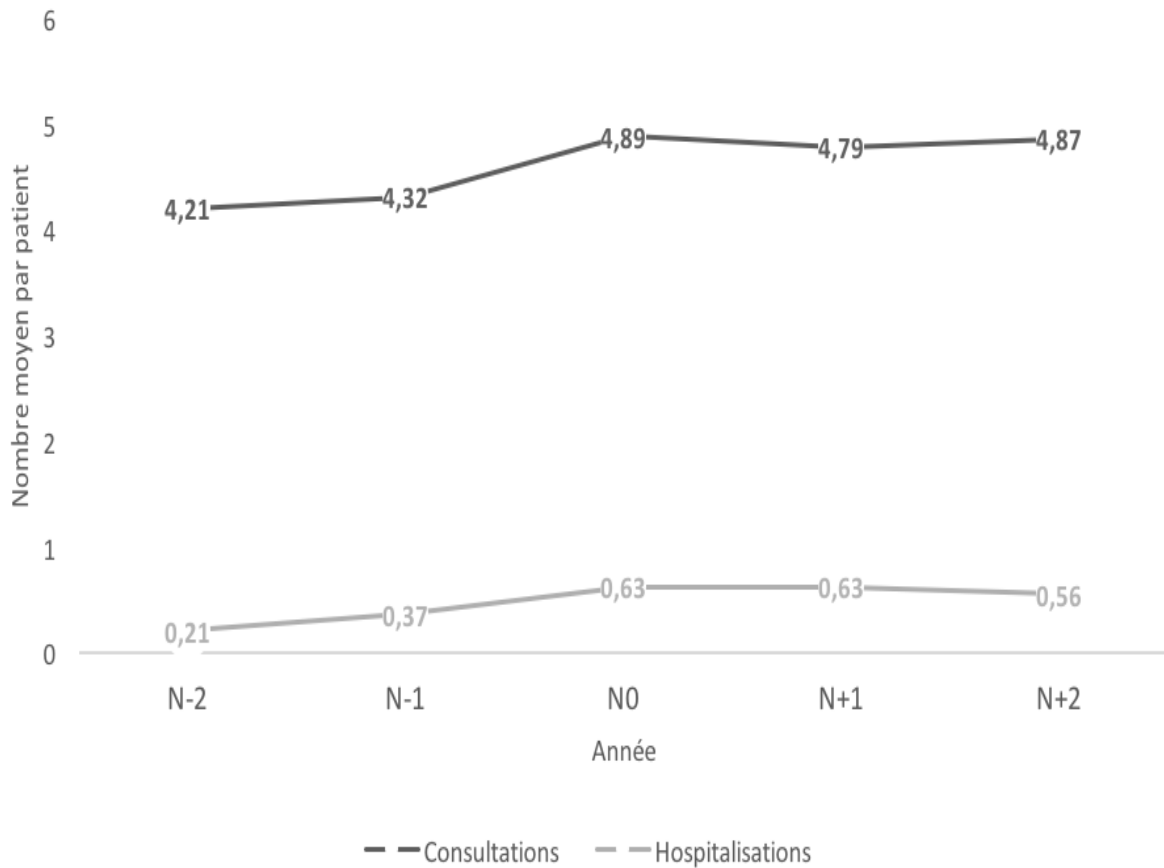
9) Consultations et hospitalisations

Le taux d'hospitalisation et de consultation est présenté dans la figure 9.

Le nombre de consultations a augmenté de 13,5% sur les cinq années de suivi ($4,21 \pm 1,03$ deux ans avant la colonisation, $4,87 \pm 1,88$ deux ans après la colonisation).

Le nombre d'hospitalisations a été multiplié par 2,5 au cours des cinq années de suivi ($0,21 \pm 0,54$ deux ans avant la colonisation, $0,56 \pm 0,73$ deux ans après la colonisation).

Figure 9 : Evolution du nombre de consultations et d'hospitalisations par patient au cours du suivi.



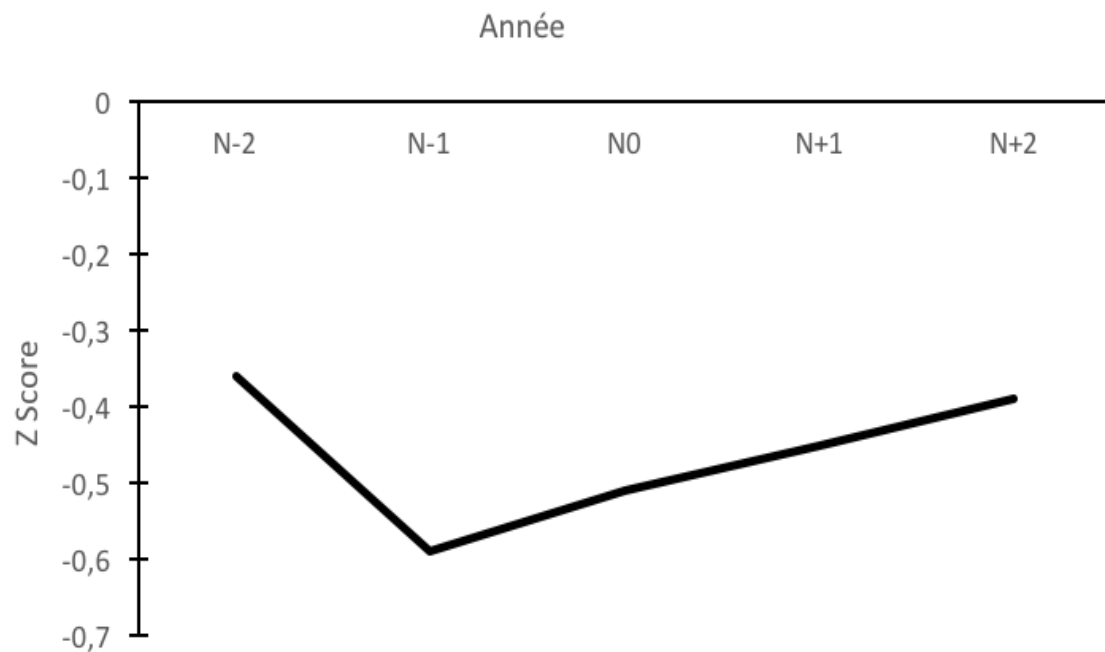
Les lignes de couleur représentent le nombre d'hospitalisation et de consultation par patient et par an, au cours des deux années précédant la colonisation à Scédosporium (N-2 et N-1), l'année de la colonisation (N0) et les deux années suivant la colonisation (N+1 et N+2).

10) Impact sur l'IMC

L'évolution de l'IMC au cours de l'étude est représentée dans la figure 10. Les résultats étaient exprimés sous forme de Z-score.

L'IMC maximal (calculé à partir de la taille maximale et du poids maximal au cours de l'année) ne s'est pas modifié au cours du suivi ($-0,36 \pm 0,74$ deux ans avant la colonisation, $-0,39 \pm 0,52$ deux ans après la colonisation).

Figure 10 : Evolution de l'IMC au cours du suivi.



La courbe représente l'évolution de l'IMC maximale par année (exprimée en Z score) au cours des deux années précédant la colonisation à Scedosporium (N-2 et N-1), l'année de la colonisation (N0) et les deux années suivant la colonisation (N+1 et N+2).

DISCUSSION

Cette étude concerne une population de 19 patients âgés de 5 à 33 ans au début de l'étude. Elle évalue les caractéristiques et l'impact de la colonisation par *Scedosporium* de 2008 à 2014 au CHU de DIJON et au CHU de BESANCON de manière rétrospective.

L'objectif principal était d'évaluer l'impact du *Scedosporium apiospermum* sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose. L'objectif secondaire était d'évaluer son impact sur la qualité de vie des patients.

Nous avons comparé les différentes caractéristiques de la population aux données du registre de la mucoviscidose de 2008 à 2014 (1,42–49). Il y avait plus de garçons dans notre étude (79% contre 50 à 52% en moyenne de 2008 à 2014).

L'âge au diagnostic de mucoviscidose était plus élevé dans notre étude (2 ans en moyenne dans notre étude, contre 2 à 3 mois en moyenne dans le registre). Cette différence s'expliquerait surtout par l'âge de notre population. En effet, seulement deux patients dans notre étude sont nés après 2002 et donc après la mise en place du dépistage systématique à 3 jours de vie (les patients 10 et 11 sont nés en 2003). Ceci explique également le faible pourcentage de diagnostic par le dépistage (15,8%).

Tous nos patients étaient au moins hétérozygotes $\Delta F508$, 63,2% étaient homozygotes. Ceci est beaucoup plus élevé que les données du registre (42% en moyenne de $\Delta F508$ homozygotes, 40% en moyenne d'hétérozygotes). Cette association entre *Scedosporium* et génotype n'a pas été retrouvée dans la littérature (22). Les mutations de classe II (dont fait partie la $\Delta F508$) sont connues pour causer une pathologie pulmonaire plus grave. Cimon et al avaient avancé l'hypothèse que le *Scedosporium* se développait sur un poumon déjà lésé, puisqu'il apparaissait après l'âge de 14 ans en moyenne (13). Ainsi, on peut supposer qu'une mutation $\Delta F508$, plus à risque d'entraîner une forme grave de mucoviscidose, pourrait être un facteur de risque de colonisation à *Scedosporium*. Cependant, cette forte prévalence chez les patients $\Delta F508$ homozygotes pourraient être biaisée par le faible effectif dans notre étude.

Il y avait 26,3% de patients diabétiques dans notre étude, âgés de 14 à 21 ans. Pour cette tranche d'âge, la prévalence du diabète dans le registre varie de 14% entre 14 et 19 ans, à 23% entre 19 et 24 ans. Le diabète, considéré comme un facteur d'immunodépression, est un facteur de risque d'infection invasive à *Scedosporium* dans la littérature (5,28).

Aucun patient dans notre étude n'a présenté ce genre d'infection et aucune différence n'a été retrouvée dans l'évolution de la fonction respiratoire des diabétiques par rapport aux non diabétiques.

Un reflux gastro-œsophagien a été traité chez 36,8% des patients de notre étude (4 patients Bisontins, 5 patients Dijonnais), ce qui est deux fois plus important que les données nationales (16-18%). Il est possible que ce résultat soit lié aux habitudes régionales, mais également à une plus grande réactivité bronchique, auto-entretenu par le reflux.

En effet, la prescription de corticoïdes inhalés dans notre étude est deux fois supérieure aux données nationales (70 à 100% dans notre étude, contre 35 à 40% dans le registre). Ce fort taux de prescription peut aussi être lié aux habitudes locales.

La prise d'antibiotiques inhalés (à visée anti-Pseudomonas) dans notre étude était deux fois plus importante que celle déclarée dans les registres (58 à 63% dans notre étude, contre 35 à 40% dans les registres) et restait relativement stable au cours du temps. Cette prescription témoigne d'une colonisation chronique aux germes pathogènes, associée à des exacerbations fréquentes. Parize et al ne retrouvaient pas dans leur étude d'association entre la sensibilisation au *Scédosporium* et l'utilisation d'antibiotiques inhalés (34).

Dans notre étude, la qualité de vie des patients a été évaluée à travers plusieurs facteurs : le nombre d'exacerbations, de consultations, d'hospitalisations, d'antibiothérapies intraveineuses et l'IMC.

Le taux d'exacerbation moyen était de 2,16 par année au début de l'étude et augmente progressivement jusqu'à 2,7 à 5 ans de suivi. Par ailleurs, il apparaît une augmentation progressive des cures antibiotiques intraveineuses, au détriment des cures per os au cours du suivi (0,68 à 1,63 cures intraveineuses par an sur cinq ans d'évolution). Ainsi, les exacerbations plus fréquentes deviennent réfractaires aux antibiotiques per os et ont même nécessité pour 6 patients la mise en place d'antibiothérapies programmées.

Dans le registre, le nombre d'antibiothérapies intraveineuses par patient et par an est lié à l'âge du patient : 0,2 par an pour la tranche d'âge 5-9 ans, avec augmentation progressive jusqu'à un maximum de 1,2 par an pour la tranche d'âge 20-24 ans. Nos patients étaient majoritairement âgés de 10 à 25 ans lors de l'étude. Dans notre étude, le taux de cures intraveineuses est donc supérieur aux taux du registre, impliquant une cause annexe à cette augmentation, qui pourrait être la colonisation au *Scédosporium*. Cette hypothèse n'a pas pu être testée devant le faible effectif de patients dans notre étude.

Le nombre de consultations et d'hospitalisations augmentait au cours du suivi (de 4,2 à 4,87 consultations par an et de 0,2 à 0,56 hospitalisations par an), ce qui est corrélé à l'augmentation du nombre d'exacerbations. Le nombre moyen de consultations par an dans le registre est relativement stable dans les tranches d'âge 5-25 ans (autour de 4 par an). Par contre, le taux d'hospitalisation est bien plus élevé dans le registre (autour de 2 par an). Cette différence pourrait être liée aux habitudes de services qui privilégient la prise en charge ambulatoire plutôt qu'hospitalière.

Il existait dans notre étude une stabilité de l'IMC au cours du suivi. Ainsi, le statut nutritionnel a pu être maintenu malgré des exacerbations plus fréquentes et une pression thérapeutique plus importante. L'IMC maximal de nos patients au cours du suivi était superposable aux données du registre.

La colonisation bactérienne et fongique était stable au cours du suivi dans notre étude, hormis pour le *Pseudomonas*. Il existait une forte représentation du *Staphylococcus aureus* (80 à 95 %) et de l'*Haemophilus* (52 à 68%), qui peut être expliquée par l'âge des patients (de 5 à 25 ans majoritairement). Le taux de colonisation à *Stenotrophomonas* était superposable aux données du registre pour la classe d'âge concernée. Il existait une baisse de la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* de 30% après colonisation au *Scedosporium*. Paugam et al avaient montré une baisse du *Pseudomonas* après colonisation par *Aspergillus* (11). Cependant, nos patients étaient déjà colonisés à *Aspergillus* pour 73 à 89% au début du suivi, alors que la baisse de colonisation par *Pseudomonas* est apparue secondairement. Cet effet « protecteur » du *Scedosporium* vis à vis du *Pseudomonas* a été décrit par Blyth et al (22). Cependant, le mécanisme de cet effet reste incertain.

Il existait une surreprésentation d'*Aspergillus* dans les crachats de nos patients par rapports aux données du registre (63 à 90% dans notre étude, contre une moyenne de 20 à 30% en fonction de l'âge dans les registres et dans les études (8)) . Ceci est concordant avec les données de la littérature, qui retrouvaient une co-infection *Aspergillus*-*Scedosporium* dans 75% des cas (6,13,34). Il existait par ailleurs une diminution du taux d'*Aspergillus* retrouvé dans les crachats après colonisation (de 89,5% à 63,2%). Cette diminution peut être expliquée par les traitements antifongiques reçus par les patients : 10 patients sur 19 ont reçu au cours du suivi un traitement antifongique (itraconazole ou voriconazole) efficace contre l'*Aspergillus*.

Par ailleurs, Rainer et al ont montré dans leur étude que le *Scedosporium* se développait mieux que l'*Aspergillus* dans les milieux SceSel+ (21), qui ont été utilisés au CHU de Besançon depuis 2011 : le changement de technique a concerné 4 patients (disparition de l'*Aspergillus* pour 2 d'entre eux). Cependant, les données manquantes pour 4 patients lors de la dernière année de suivi rendent l'interprétation de ces résultats difficile.

Cinq patients (26%) ont reçu un traitement pour ABPA au cours du suivi. Le registre indique un pourcentage de patients traités par ABPA de 6 à 15% entre 5 et 25 ans. Paugam et al (11) avaient retrouvé dans leur étude un risque plus élevé d'ABPA en cas de colonisation par *Scedosporium* (RR 13.04, P 0.006). Il est possible que le *Scedosporium* lui-même soit capable de causer des symptômes d'allergie bronchopulmonaire, comme l'évoquent Le Bourgeois et al et Cimon et al (9,13). Le taux plus élevé d'ABPA peut aussi être lié au taux plus élevé d'*Aspergillus* retrouvé dans les crachats. Enfin, le traitement reposait majoritairement sur les antifongiques (itraconazole ou voriconazole), deux patients seulement ont reçu une corticothérapie, contrairement aux recommandations HAS de 2006 (40).

La prévalence du *Scedosporium* dans les crachats des patients étaient de 7,6% à Dijon et 13,2% à Besançon. La prévalence retrouvée dans les études varie de 6,5 à 10% (14,31,34). Il est possible que la grande variation de prévalence entre les deux centres soit liée aux techniques d'identification utilisées, hypothèse que Borman et al avaient déjà avancé dans leur étude (50). Il existe également des disparités de distribution de *Scedosporium* entre les différentes régions de France (6,20). Le *Scedosporium* est un champignon retrouvé principalement dans les sols et les eaux stagnantes, pouvant expliquer une variabilité régionale.

Le biais principal de notre étude était que l'identification du *Scedosporium* n'était pas la même entre les deux centres : le CHU de Besançon a utilisé un milieu de culture spécifique à partir de 2011 et recherchait le type de *Scedosporium* de manière systématique. Il n'y a pas eu de changement de technique de détection à Dijon, mais l'identification d'espèce n'était pas systématique. Ainsi, le type de *Scedosporium* n'a pas été précisé pour 3 patients dijonnais. Par ailleurs, deux patients Bisontins ont présenté une colonisation unique à *Scedosporium prolificans* et 3 patients une co-colonisation *Scedosporium prolificans* et *Scedosporium apiospermum*. Les modèles animaux indiquent que le *Scedosporium prolificans* est plus virulent et plus résistant aux antifongiques (8).

Dans les études humaines, le *Scedosporium prolificans* est surtout connu pour causer des infections disséminées chez des patients atteints de cancers hématologiques (51), mais son rôle pathogène dans la mucoviscidose reste incertain en l'absence de transplantation pulmonaire (52,53).

Les études génotypiques retrouvaient la plupart du temps une colonisation à un seul génotype prédominant (19), mais des co-colonisations à *Scedosporium prolificans* et *Scedosporium apiospermum* ont pu être observées (22).

Le *Scedosporium* colonise de façon chronique le poumon des patients atteints de mucoviscidose (13,19,22,34). Cependant, dans notre étude, une colonisation chronique n'a été retrouvée que chez 36% des patients non traités et 50% des patients traités. L'efficacité du voriconazole sur le *Scedosporium* a été démontrée *in vitro* (5), mais n'a pas pu être étudiée dans notre étude par manque de patients. Le voriconazole est le seul traitement ayant l'AMM dans le traitement du *Scedosporium*, avec cependant une efficacité incomplète (efficacité pour 16 patients sur 28, avec une réponse complète pour 6 patients seulement) dans la commission de transparence de 2002 sur le voriconazole (39).

Il existait dans notre étude une diminution significative du VEMS après colonisation par le *Scedosporium* (-9,28%, $p < 0,001$). Cette diminution n'a encore jamais été retrouvée dans la littérature. Ainsi, dans l'étude de Parize et al (34), cette atteinte n'a pas été retrouvée en analyse multivariée et la diminution s'expliquait avant tout par l'âge. Le faible effectif de notre étude a empêché de réaliser une analyse multivariée, cependant la comparaison a été faite sur une moyenne des deux ans précédant la colonisation et des trois ans suivant la colonisation, ce qui limite l'effet de l'âge. De plus, la chute annuelle moyenne du VEMS est de 1% chez l'enfant, pouvant aller jusqu'à 2,5% chez l'adulte jeune (3,54,55). La baisse annuelle moyenne retrouvée dans notre étude était plus importante (3,1%). L'hypothèse avancée par Pihet et al (12) est que le *Scedosporium*, en favorisant une réponse inflammatoire locale, favorise la dégradation de la fonction pulmonaire.

Le VEMS moyen initial de notre population était de 77% ce qui était semblable à la cohorte nationale : le VEMS moyen rapporté dans le registre de 2006 à 2009 (depuis 2010 la valeur rapportée est le VEMS maximal) varie de 90% à 63% entre 5 et 25 ans. Il n'y avait pas de diminution significative du VEMS maximal au cours du temps dans notre étude. Il est possible que cette diminution n'ait pas pu être mise en évidence à cause du faible effectif de patients.

Il n'y avait pas de modification significative du VEMS en fonction du traitement ou non du Scedosporium par le Voriconazole. Cette absence de modification pourrait s'expliquer par le fait que le Scédosporium n'a été éradiqué des prélèvements que pour 4 patients sur 8 traités.

Un des facteurs confondants principaux dans cette étude sur l'atteinte respiratoire était le statut aspergillaire : en effet, l'ABPA est une cause majeure de diminution du VEMS dans la mucoviscidose (4,42). Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans l'évolution du VEMS en fonction du statut aspergillaire dans notre étude (ABPA traitée ou probable, et pas d'ABPA).

CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer l'impact du *Scedosporium* sur la fonction respiratoire de 19 patients atteints de mucoviscidose âgés de 5 à 23 ans, sur 5 ans d'évolution, dans deux centres français (CHU de Dijon et CHU de Besançon).

La prévalence retrouvée du *Scedosporium* dans la mucoviscidose était de 7,6% à Dijon et de 13,2% à Besançon mais il serait intéressant d'harmoniser les pratiques dans l'ensemble des CRCM concernant les méthodes de détection de ce champignon.

Il existe une diminution significative du VEMS après colonisation par le *Scedosporium*. On remarque également une augmentation de la charge thérapeutique et donc une dégradation de la qualité de vie des patients après la colonisation.

La mise en place d'un traitement antifongique chez les patients colonisés par le *Scedosporium* ne semble pas améliorer leur fonction respiratoire mais l'effectif de notre population ne permet pas de conclure sur l'intérêt de mettre en place une thérapeutique antifongique.

Il conviendrait de réaliser d'autres études prospectives sur un plus grand nombre de patients, avec suivi à long terme, pour évaluer l'impact réel de la colonisation à *Scedosporium* sur l'histoire de la maladie, afin de pouvoir établir si ce champignon est pathogène ou simple saprophyte chez les patients atteints de mucoviscidose.

Le Président du jury,



P. F. HUET

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 23 MARS 2016

Le Doyen



P. F. HUET

BIBLIOGRAPHIE

1. Mucoviscidose [en ligne]. [cité 10 déc 2015]. Disponible: <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>
2. De Blic J, Delacourt C. Pneumologie Pédiatrique. Flammarion; 2009. 270p.
3. Chotirmall SH, McElvaney NG. Fungi in the cystic fibrosis lung: bystanders or pathogens? *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 juill ;52:161- 73.
4. Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, Dasenbrook EC, Elborn JS, LiPuma JJ, Ranganathan SC, Waters VJ, Ratjen FA. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 oct;11(8):1298- 306.
5. Le Bourgeois M, Sermet I, Bailly-Botuha C, Delacourt C, de Blic J. Fungal infections in cystic fibrosis. *Arch Pédiatrie*. 2011 mai ;18 Suppl 1: S15- 21.
6. Nagano Y, Cherie MB, Goldsmith CE, Stuart EJ, Rendall J, Moore JE. Emergence of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *BMJ Case Rep* ;2009 [en ligne]. [cité 12 nov 2015] Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034750/>
7. Paugam A, Baixench M-T, Demazes-Dufeu N, Burgel P-R, Sauter E, Kanaan R, Dusser D, Dupouy-Carnet J, Hubert D. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol*. 2010 nov ;48 Suppl 1:S32- 6.
8. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis--a review. *Med Mycol*. 2009 juin ;47(4):387- 97.
9. Cimon B, Carrère J, Vinatier JF, Chazalotte JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2000 janv;19(1):53- 6.
10. Blyth CC, Harun A, Middleton PG, Sleiman S, Lee O, Sorrell TC, Meyer W, Chen SCA. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol*. 2010 janv;48(1):314- 6.
11. Rainer J, Kaltseis J, de Hoog SG, Summerbell RC. Efficacy of a selective isolation procedure for members of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008 mars;93(3):315- 22.

12. Borghi E, Iatta R, Manca A, Montagna MT, Morace G. Chronic airway colonization by *Scedosporium apiospermum* with a fatal outcome in a patient with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2010 nov ;48 Suppl 1:S108- 13.
13. Williamson EC, Speers D, Arthur IH, Harnett G, Ryan G, Inglis TJ. Molecular epidemiology of *Scedosporium apiospermum* infection determined by PCR amplification of ribosomal intergenic spacer sequences in patients with chronic lung disease. *J Clin Microbiol.* 2001 janv ;39(1):47- 50.
14. Mayr A, Lass- Fiörl C, Dierich MP, Rainer J. Abundance of *Pseudallescheria boydii* in cystic fibrosis patients revealed by a semi-selective isolation method [en ligne]. [cité 9 mars 2016]. Disponible: http://www.p-e-g.org/sac/fruehjahrstagung07/Mayr_poster.pdf
15. Cimon B, Carrere J, Chazalotte JP, Ginies JL, Six P, Vinatier JF, Chabasse D, Bouchara JP. Fungal colonization and immune response to fungi in cystic fibrosis. *ResearchGate.* 1995 janv ;5(4):211- 6.
16. Defontaine A, Zouhair R, Cimon B, Carrère J, Bailly E, Symoens F, Diouri M, Hallet JN, Bouchara JP. Genotyping study of *Scedosporium apiospermum* isolates from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2002 juin;40(6):2108- 14..
17. Parize P, Billaud S, Bienvenu AL, Bourdy S, Le Pogam MA, Reix P, Picot S, Robert R, Lortholary O, Bouchara JP, Durieu I. Impact of *Scedosporium apiospermum* complex seroprevalence in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014 dec ;13(6):667- 73.
18. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara J-P, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2013 août ;51(6):603- 13.
19. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Thomas E, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachieri JL, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 juill ;25(7):745-55.
20. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, Wagener MM, Singh N. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis.* 2005 janv ; 40(1):89- 99.

21. Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare . 2006 Nov [en ligne]. [cité 17 mars 2016]. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucoviscidose-guide_sans_lap.pdf
22. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, Denning DW, Cramer R, Brody AS, Light M, Skow M, Maish W, Mastella G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 1 oct 2003;37 Suppl 3:S225- 64.
23. Registre français de la mucoviscidose 2014 [en ligne]. [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf
24. Registre français de la mucoviscidose 2013 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf>
25. Registre français de la mucoviscidose 2012 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2012.pdf
26. Registre français de la mucoviscidose 2011 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_2011.pdf
27. Registre français de la mucoviscidose 2010 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2010.pdf
28. Registre français de la mucoviscidose 2009 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2009.pdf
29. Registre français de la mucoviscidose 2008 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2008.pdf
30. Registre français de la mucoviscidose 2007 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2007.pdf
31. Registre français de la mucoviscidose 2006 [en ligne] [cité 28 mars 2016]. Disponible: http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2006.pdf
32. Blyth CC, Middleton PG, Harun A, Sorrell TC, Meyer W, Chen SC-A. Clinical associations and prevalence of *Scedosporium* spp. in Australian cystic fibrosis patients: identification of novel risk factors? Med Mycol. 2010 nov ;48 Suppl 1:S37- 44.
33. Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, Paugam A, Dougados M. Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2008 janv ;7(1):89- 91.

34. Borman AM, Palmer MD, Delhaes L, Carrère J, Favennec L, Ranque S, Gangneux JP, Horré R, Bouchara JP. Lack of standardization in the procedures for mycological examination of sputum samples from CF patients: a possible cause for variations in the prevalence of filamentous fungi. *Med Mycol.* 2010 nov;48 Suppl 1:S88- 97.
35. Rougeron A, Schuliar G, Leto J, Sitterlé E, Landry D, Bougnoux ME, Kobi A, Bouchara JP, Giraud S. Human-impacted areas of France are environmental reservoirs of the *Pseudallescheria boydii*/*Scedosporium apiospermum* species complex. *Environ Microbiol.* 2015 avr;17(4):1039- 48.
36. Maertens J, Lagrou K, Deweerdt H, Surmont I, Verhoef GE, Verhaegen J, Boogaerts MA. Disseminated infection by *Scedosporium prolificans*: an emerging fatality among haematology patients. Case report and review. *Ann Hematol.* 2000 juin;79(6):340- 4.
37. García E, Rodríguez V, Gartner S, Gené J. Isolation of *Scedosporium prolificans* in patients with cystic fibrosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 1998 dec;16(10):488- 9.
38. Vagefi MR, Kim ET, Alvarado RG, Duncan JL, Howes EL, Crawford JB. Bilateral endogenous *Scedosporium prolificans* endophthalmitis after lung transplantation. *Am J Ophthalmol.* 2005 fevr;139(2):370- 3.
39. VFEND [en ligne]. [Cité 20 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021220.pdf>
40. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, Rosenfeld M, EPIC Study Group. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol.* 2015 aout;50(8):763- 70.
41. Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, Wagener JS, Morgan WJ, McColley SA, Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 fevr;47(2):135- 43.
42. Fillaux J, Brémont F, Murris M, Cassaing S, Rittié J-L, Tétu L, Segonds C, Abbal M, Bieth A, Pipy B, Magnaval JF. Assessment of *Aspergillus* sensitization or persistent carriage as a factor in lung function impairment in cystic fibrosis patients. *Scand J Infect Dis.* 2012 nov;44(11):842- 7.

Titre de la thèse : SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM DANS LA MUCOVISCIDOSE : IMPACT SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Auteur : Mme Maud COURTOIS

Résumé :

Introduction : Le *Scedosporium apiospermum* est le deuxième champignon filamenteux rencontré dans la mucoviscidose. C'est un champignon ubiquitaire capable d'infections disséminées chez les patients transplantés, mais son rôle pathogène en dehors d'une immunodépression reste incertain. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de la présence du *Scedosporium apiospermum* dans les sécrétions bronchiques sur la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose.

Matériel et Méthode : Une étude descriptive rétrospective a été menée dans les CHU de Dijon et de Besançon, incluant tous les patients porteurs de l'espèce *Scedosporium* dans les sécrétions bronchiques entre 2008 et 2014. Ont été recueillis des données démographiques, les traitements, les prélèvements bactériologiques et mycologiques, la fonction respiratoire et des données sur l'état clinique des patients sur une période de 5 ans encadrant la primo-colonisation.

Résultats : 19 patients ont été inclus. La prévalence du *Scedosporium* était de 7,6% à Dijon et 13,2% à Besançon. Il existait une baisse significative du VEMS (Volume Expiré Moyen en une Seconde) après colonisation de $9,28 \pm 9,94\%$ ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de modification significative du VEMS chez les 8 patients traités par voriconazole par rapport aux non traités. Il y avait une tendance à l'augmentation du nombre d'exacerbations et d'antibiothérapies intraveineuses.

Discussion : En analyse univariée, le *Scedosporium* est responsable d'une dégradation de la fonction respiratoire, associée à une diminution de la qualité de vie. Le Voriconazole n'a pas modifié l'évolution naturelle de la fonction respiratoire après colonisation.

Conclusion : D'autres études de plus grands effectifs sont nécessaires pour conclure sur la pathogénicité du *Scedosporium* et sur l'efficacité des antifongiques sur ce champignon.

Mots clés : *Scedosporium* – Mucoviscidose – Fonction Respiratoire – Exacerbation