

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2011

Thèse N° 035/11

# LA MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT (A propos de 05 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/03/2011

PAR

Mme. TAYAE MARIAM

Née le 05 Décembre 1982 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mucoviscidose - Enfant - Mutation CFTR

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. AMARA BOUCHRA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

# Liste des abréviations

ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'Etat Général
ATP	: Adénosine Triphosphate
BK	: Bacille de Koch
CF	: Cystic Fibrosis
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CVF	: Capacité Vitale Forcée
DDB	: Dilatation De Bronches
DDP	: Différence De Potentiel nasal
DS	: Déviation Standard
ECBC	: Examen Cytobactériologique des Crachats
EFR	: Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EPP	: Electrophorèse des Protéines
FR	: Fréquence Respiratoire
FC	: Fréquence Cardiaque
FOGD	: Fibroscopie Oeso-GastroDuodénale
GCS	: Score de Glasgow
HSMG	: Hépto-SplénoMégalie
HI	: Haemophilus Influenzae
HTP	: Hypertension Portale
HTAP	: Hypertension de l'Artère Pulmonaire
IDR	: Intradermo-réaction
INN	: Infection Néonatale
IPP	: Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IVD	: Insuffisance Ventriculaire Droite

LBA : Lavage Broncho-alvéolaire  
MV : Murmure Vésiculaire  
N : Normal  
NBF : Nucleotide Binding Fold  
P : Poids  
PA : Pseudomonas Aeruginosa  
PNI : Programme National d'Immunisation  
R : Regulator-domain  
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien  
RhDNase : Désoxyribonucléase Humaine Recombinante  
SaO<sub>2</sub> : Saturation Artérielle en Oxygène  
SARM : Staphylococcus Aureus Méthiciline-Résistant  
SASM : Staphylococcus Aureus Méthiciline-Sensible  
T : Taille  
TDM : Tomodensitométrie  
TIR : trypsine immunoréactive  
VEMS : Volume Maximal Expiré en Seconde  
VV : Vibration Vocale

## Liste des figures

N°	Titre	Page
1	FANCONI qui a décrit les caractéristiques cliniques de la maladie	11
2	Dorothy Hansine Anderson : Fut la première à décrire la mucoviscidose en tant que maladie à part entière.	12
3	Stagnation des concepts entre 1960 et 1980	13
4	Mode de transmission de la mucoviscidose	16
5	CFTR : de la localisation chromosomique à la localisation membranaire	17
6	CFTR, canal chlore	19
7	Mutations altérant la production de la protéine CFTR	22
8	Mutations perturbant la régulation du canal Cl-/CFTR	23
9	Mutations perturbant le processus de maturation cellulaire de la protéine	24
10	Mutations altérant la conduction du canal Cl-	25
11	Mutations influençant la quantité d'ARNm ainsi que la quantité de protéines fonctionnelles	26
12	Mutations affectant la stabilité de la protéine CFTR	27
13	Classification des mutations en fonction des altérations moléculaires	28
14	Physiopathologie de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose	31
15	Evolution de l'atteinte respiratoire	32
16	Bronches au cours de la mucoviscidose	33
17	Radiographie thoracique montrant une atteinte parenchymateuse alvéolaire bilatérale associée à des ADP hilaires	42
18	Echographie abdominale montrant un aspect échographique en faveur d'un HTP sur foie de cirrhose.	43
19	Radiographie thoracique de profil montrant des signes de distension thoracique	51
20	Radiographie thoracique de face montrant une opacité pulmonaire droite du lobe moyen	52
21	TDM thoracique montrant des foyers et nodules de type alvéolaire au niveau des 2 hémichamps pulmonaires	52
22	Radiographie thoracique montrant un syndrome bronchique	64
23	TDM thoracique montre des foyers de condensation pulmonaires rétractiles déterminant une DDB de type moniliforme	65
24	Radiographie thoracique montrant un foyer pulmonaire retro-cardiaque	72
25	La mucoviscidose: maladie polyviscérale	85
26	Hippocratisme digital	91
27	Dystrophie thoracique	91
28	Radiographie thoracique chez un patient à un stade évolué de la maladie	97
29	Radiographie thoracique de profil chez le même patient. On remarquera la cyphose dorsale	97
30	Radiographie pulmonaire montrant un trouble de ventilation avec atélectasie au lobe supérieur droit	98

31	Impactions mucoïdes et bronchocèles	100
32	Impactions mucoïdes et bronchocèles	100
33	Bronchectasies	101
34	Epaississement des parois bronchiques	102
35	Epaississement des parois bronchiques	102
36	Staphylococcus aureus	106
37	Haemophilus influenza	107
38	Pseudomonas aeruginosa	108
39	Prélèvement de villosité choriales (prélèvement de villosités choriales ou choricentèse) : voie transabdominale	109
40	Le prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse).	125
41	Dépistage de la mucoviscidose : arbre décisionnel	127
42	Amélioration du pronostic de survie	129
43	La gastrostomie	149

## Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Mutations du gène CFTR les plus fréquentes et leur distribution géographique (d'après Estivill et al,)	30
2	Les ECBC faites chez Ghita H. et leurs résultats	45
3	Fréquence des antécédents personnels	76
4	Fréquence des signes généraux	78
5	Résultats du test de la sueur	78
6	Modalités du diagnostic pour les cas étudiés	79
7	Délai du diagnostic	80
8	Données épidémiologiques d'après GIRODON-BOULANDET E. et coll.	81
9	Score de Brasfield	96
10	Signes de surinfection pulmonaire	110
11	Caractéristiques cliniques de la mucoviscidose- Critères validés par la Conférence de Consensus de la CFF (Cystic Fibrosis Foundation)	118
12	Les causes des élévations du chlore sudoral	121
13	Score de Shwachman et Kulczycki. Degré de sévérité et pronostic	130
14	Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose	134
15	Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose	134
16	Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA	138
17	Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA	138
18	Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA	139
19	Extraits pancréatiques disponibles en France	146
20	Recommandations diététiques pour les nourrissons atteints de mucoviscidose	150

# PLAN

INTRODUCTION .....	9
HISTORIQUE .....	11
GENETIQUE .....	15
1 -Généralités .....	15
2 -Gène CFTR.....	17
3 -Protéine CFTR.....	17
a-structure de la protéine CFTR.....	17
b-Localisation de la protéine CFTR .....	17
c -Rôles de la protéine CFTR .....	18
4 -Mutations de la protéine CFTR .....	21
a-Classification des mutations .....	21
b-Distribution géographique des mutations du gène CFTR .....	29
PHYSIOPATHOLOGIE.....	31
PATIENTS ET METHODES.....	35
RESULTATS .....	37
I-Observations cliniques .....	37
II-Analyse des observations.....	74
1 -Données épidémiologiques .....	74
2 -Antécédents .....	76
3 -Signes cliniques .....	77
4 -Signes biologiques .....	78
5 -Signes radiologiques .....	79
6 -Délai et modalités du diagnostic .....	79
7 -Traitement .....	80
8 -Evolution.....	80
DISCUSSION .....	81
1 -Epidémiologie.....	81
2 -Manifestations cliniques et paraclinique de la mucoviscidose .....	85
a- Manifestations respiratoires .....	86
a-1 Signes cliniques .....	86
a-2 Complications.....	92
a-3 Signes radiologiques .....	95
a-4 Exploration fonctionnelle respiratoire .....	103
a-5 Gazométrie .....	104

a-6 Aspects microbiologiques .....	104
b- Manifestations digestives .....	110
b-1 L'atteinte pancréatique .....	110
b-2 L'atteinte hépatobiliaire.....	111
b-3 L'atteinte intestinale .....	111
b-4 Le reflux gastro-œsophagien .....	111
b-5 La dénutrition et le retard staturo-pondéral .....	112
b-6 La maladie de Crohn et mucoviscidose .....	113
c- Autres manifestations .....	113
c-1 Le diabète insulino-dépendant .....	113
c-2 Les manifestations ostéo-articulaires .....	114
c-3 L'atteinte ORL .....	115
c-4 Les manifestations allergiques .....	115
c-5 La déshydratation aigue .....	115
c-6 Les myocardopathies non obstructives .....	115
c-7 L'atteinte du tractus génital .....	115
3-Diagnostic de la mucoviscidose .....	116
a- Les symptômes cliniques .....	118
b- Le test de la sueur .....	119
c-La différence de potentiel nasal(DDP) .....	121
d-Le diagnostic génotypique .....	122
4-Dépistage de la mucoviscidose .....	123
a-Dépistage prénatal .....	123
b-Dépistage néonatal .....	125
c-Dépistage généralisé des hétérozygotes .....	128
5-Evolution et critères pronostiques .....	128
5.1-Evolution.....	128
5.2-Critères pronostiques.....	129
6-Les traitements de la mucoviscidose .....	131
6.1-Traitements à visée respiratoire131 .....	131
a- L'antibiothérapie .....	131
b- La kinésithérapie .....	141
c- Les bronchodilatateurs.....	142
d- La corticothérapie par voie orale.....	142
e- La corticothérapie inhalée .....	143
f-Les fluidifiants bronchiques .....	143
g-Les anti-inflammatoires .....	144
h-L'oxygénothérapie .....	145
i-L'assistance ventilatoire non invasive .....	145
j-La greffe pulmonaire.....	145

6.2-Traitements à visée digestive .....	146
a- Les extraits pancréatiques .....	146
b- Le régime alimentaire .....	147
c- Les vitamines liposolubles .....	147
d-L'assistance nutritionnelle .....	148
e-Les prokinétiques.....	149
f-Les antiacides .....	150
g-Les minéraux. Les oligoéléments. Les acides gras .....	151
h-Les acides biliaires.....	151
6.3-Les autres traitements .....	151
a- La supplémentation en chlorure de sodium .....	151
b- Les vaccinations .....	151
c-L'insulinothérapie .....	151
d-Les traitements ORL .....	152
6.4-La thérapie génique.....	152
6.5-Organisation des soins et prise en charge sociale .....	153
CONCLUSION.....	156
RESUME .....	158
BIBLIOGRAPHIE .....	162

# INTRODUCTION

La mucoviscidose, ou fibrose kystique du pancréas (Cystic Fibrosis en anglais), est la maladie héréditaire la plus fréquente et la plus grave dans les populations d'origine caucasienne. Dans notre contexte, la mucoviscidose, reste une maladie rare mais aussi sous diagnostiquée.

C'est une maladie génétique autosomique récessive, c'est-à-dire que seuls les homozygotes sont malades. Elle se caractérise par une anomalie de fonction d'une protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Il s'agit d'une exocrinopathie généralisée dans laquelle les sécrétions sont anormalement visqueuses (d'où le nom donné à la maladie, mucus visqueux), collantes, vraisemblablement insuffisamment hydratées.

Les manifestations cliniques débutent précocement dans l'enfance et sont dominées par l'atteinte respiratoire qui conditionne la morbidité et la mortalité. Il existe une inflammation chronique des bronches avec surinfection bactérienne fréquente principalement par SA (*Staphylococcus aureus*) chez les jeunes patients et PA (*Pseudomonas aeruginosa*) à un stade avancé.

L'amélioration de la prise en charge de la maladie s'est accompagnée d'une augmentation très importante de l'espérance de vie : celle-ci était de moins d'un an dans les années 1950 et dépasse 40 ans pour les enfants nés aujourd'hui [1]. La proportion de patients adultes augmente ainsi régulièrement atteignant presque 40%.

Malgré les importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie depuis l'identification du gène en 1989 [2] et la compréhension de la structure et des fonctions de la protéine CFTR [2,3], l'essentiel des progrès obtenus sur le pronostic de la maladie est lié à l'intensification de la prise en charge, en

terme de surveillance systématique, de stratégies de traitement à visée respiratoire et nutritionnelle, et de dépistage systématique des complications.

Cette maladie reste aujourd'hui incurable et les traitements sont encore purement symptomatiques. Les perspectives thérapeutiques nouvelles visant à corriger le défaut fondamental, outre la thérapie génique, s'orientent aujourd'hui vers la restauration de la fonction protéique [4,5].

La présente thèse, est une étude rétrospective des cas de mucoviscidose (5 cas) diagnostiqués au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, durant une période de 4 ans 6 mois notifiée entre Juin 2006 et Décembre 2010.

Les objectifs de notre travail sont de :

- décrire les différents aspects cliniques et paracliniques des cas de mucoviscidose colligés dans le service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès.
- soulever les difficultés rencontrées pour la confirmation diagnostique.
- mettre le point sur les données de la littérature concernant les manifestations cliniques et les modes de révélation de la maladie chez l'enfant, la génétique, les moyens de diagnostic et de dépistage, l'évolution et le pronostic de la mucoviscidose ainsi que les différents volets de la prise en charge thérapeutique.
- comparer nos résultats avec les données de la littérature et surtout faire une auto-évaluation en ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## Historique de la mucoviscidose

L'origine de la maladie serait située aux confins de la Turquie et de l'Irak il y a 5000 ans environ. La maladie se serait répandue au cours des siècles vers l'Ouest et aurait, ainsi, atteint toute l'Europe, l'Amérique latine, l'Amérique du Nord et l'Australie, toutes contrées où se sont établis des européens [6].

La mucoviscidose est une maladie reconnue depuis le 17<sup>e</sup> siècle comme en témoigne ce dicton d'Europe du Nord : « Malheur à l'enfant qui laisse un goût de sel lorsqu'on l'embrasse sur le front. On lui a jeté un sort, et il mourra bientôt » reconnaissant que les enfants, dont la sueur ou le baiser étaient salés, étaient condamnés [7].

Le diagnostic de la mucoviscidose et sa prise en charge ne débutent qu'au XX<sup>e</sup> siècle et ce n'est qu'en 1936 que les caractéristiques cliniques de la maladie sont décrites par FANCONI [8].



Figure 1 : FANCONI qui a décrit les caractéristiques cliniques de la maladie

Puis vivement les travaux de Dorothy ANDERSON dès 1938 qui apportent une contribution majeure à la description de la maladie grâce aux autopsies qu'elle pratique sur les nourrissons et les jeunes enfants. Elle fait la relation entre les modifications anatomiques observées et la symptomatologie clinique et constate une quasi constante atteinte du pancréas associée à des lésions pulmonaires [8]. C'est enfin elle qui d'après les caractéristiques microscopiques observées sur le pancréas, donne un nom à cette maladie : « Cystic Fibrosis of the pancreas ».



Figure 2 : Dorothy Hansine Anderson  
Fut la première à décrire la mucoviscidose en tant que maladie à part entière.

A la fin des années 1940 on s'aperçoit que d'autres organes à conduits sont affectés, devenant obstrués par des sécrétions muqueuses anormalement visqueuses.

En 1946 les études de HODGE et ANDERSON sur la transmission génétique de la fibrose kystique permettent de déduire que le mode de transmission est récessif probablement causé par la mutation d'un seul gène [9].



Dans les années 80, l'anomalie du transport de sels est précisée par QUINTON qui décrit le défaut de perméabilité aux ions chlorure affectant les cellules épithéliales des glandes sudoripares, et par KNOWLES [12] qui observe le même phénomène au niveau de l'épithélium respiratoire.

L'identification et la localisation du gène responsable est faite en 1989 grâce à la collaboration de nombreux chercheurs : TSUI L.C, RIORDAN et coll., COLLINS, ROMMENS J.M.et coll., KEREM B et coll. [2].

Depuis sa description, les diverses mutations responsables de la mucoviscidose ont été recherchées dans de nombreux laboratoires afin d'établir une carte des mutations rencontrées dans les différentes populations dans le monde.

# Génétique

## 1-Généralités

La mucoviscidose se transmet de manière autosomique récessive. Ceci signifie qu'il faut que les deux parents possèdent le gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie. A chaque grossesse, ils ont un risque sur quatre de transmettre la mucoviscidose à leur enfants, ils ont un risque de un sur deux d'avoir un enfant porteur du gène anormal mais non malade, et de un sur quatre d'avoir un enfant porteur de deux gènes anormaux et donc malade.

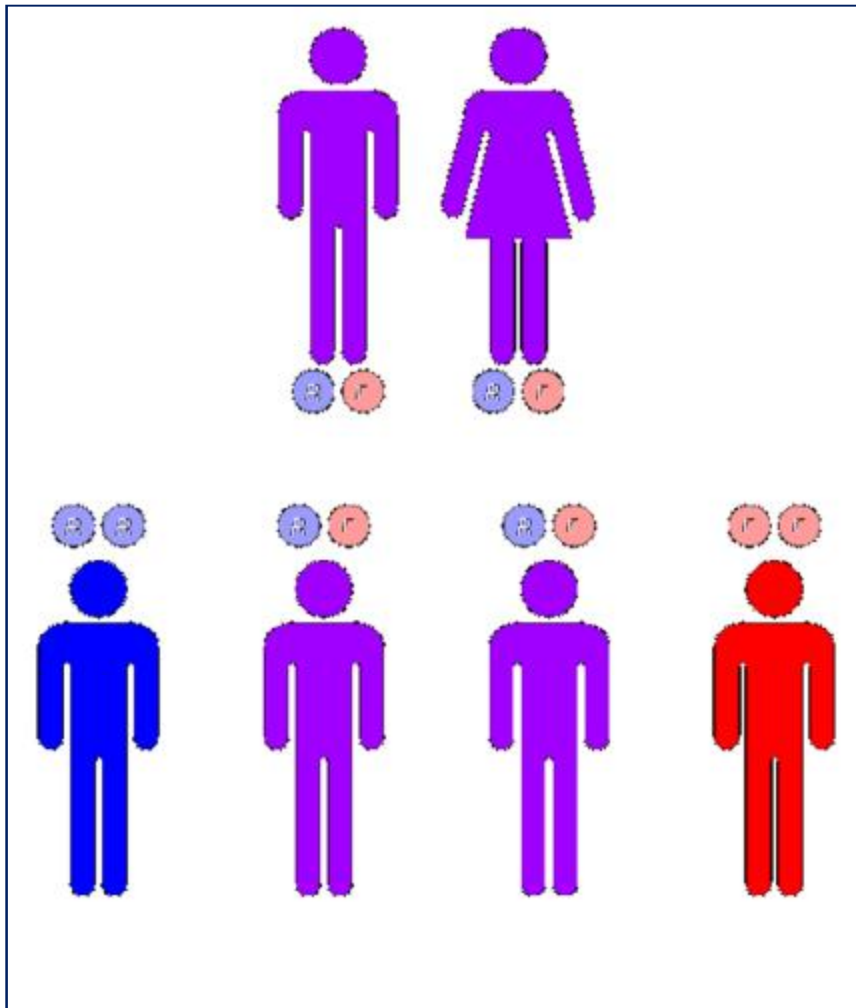


Figure 4 : Mode de transmission de la mucoviscidose

Les deux parents portent une copie du gène muté (r), et une copie du gène normal (R) : ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes).

L'enfant r/r a récupéré les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la mucoviscidose (on dit qu'il est homozygote).

Les enfants R/r apportent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène muté à leurs enfants.

L'enfant R/R n'a pas récupéré le gène muté ni de sa mère ni de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

## 2-Le gène CFTR

Le gène CFTR, dont les mutations sont responsables de la maladie de la mucoviscidose, est localisé sur le chromosome 7 au locus q31 [13]. Il fait 190 kb et contient 27 exons. L'ARNm de 6.5 kb est traduit en une protéine transmembranaire composée de 1480 acides aminés appelée CFTR [2].

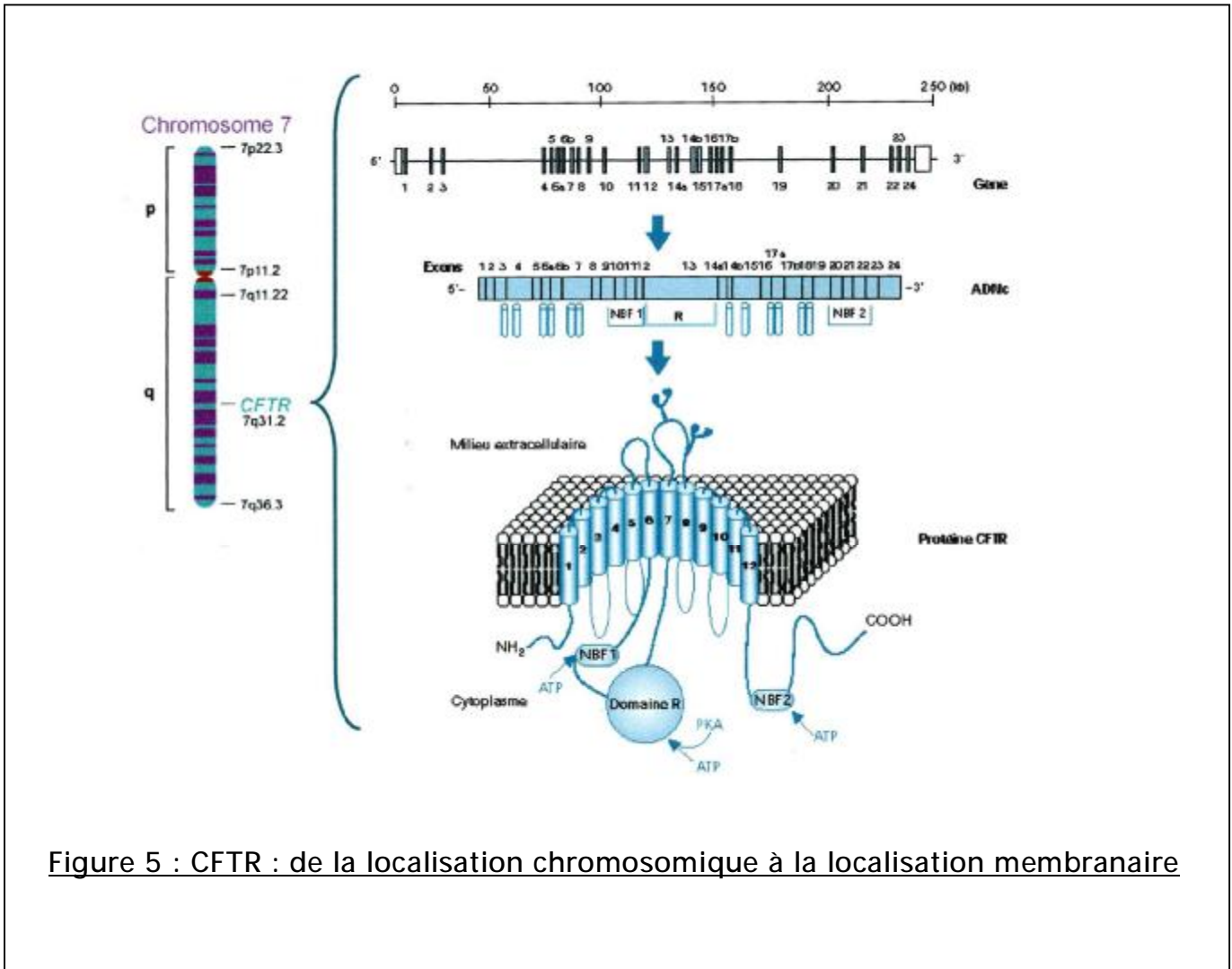


Figure 5 : CFTR : de la localisation chromosomique à la localisation membranaire

## 3-La protéine CFTR

### a-Structure de la protéine CFTR

Est une glycoprotéine composée de 1480 acides aminés.

### b- Localisation

La protéine CFTR est surtout présente au niveau des cellules épithéliales des canaux pancréatiques, des cryptes intestinales, des canaux des glandes sudoripares,

de l'arbre trachéobronchique (avec un gradient décroissant des glandes de la sous muqueuse vers la surface de l'épithélium) et des tubules des reins [2].

Sa forme mature et fonctionnelle est un polypeptide N-glycosylé d'environ 170 KD [14].

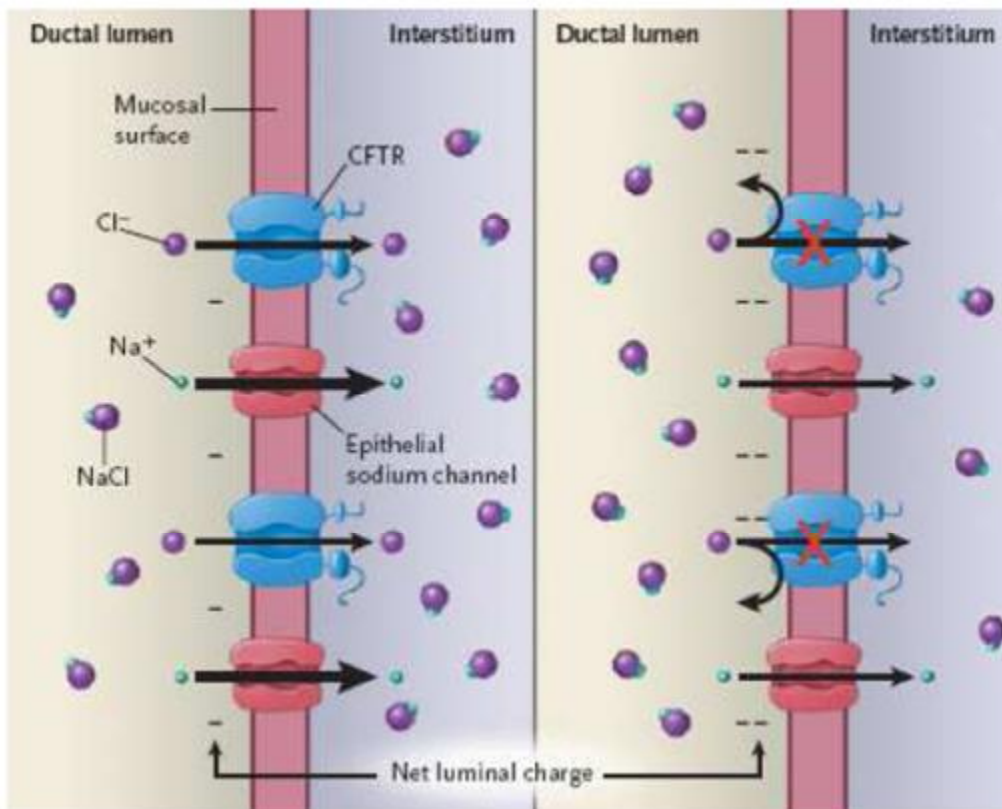
### c-Rôles de la protéine CFTR [15-18]

#### c-1 CFTR, canal chlore [19]

Le CFTR est un canal chlore de faible conductance [20]. L'ouverture du canal se fait après phosphorylation de un ou plusieurs résidus sérines du domaine R, et secondairement la fixation d'ATP sur les domaines NBF. L'hydrolyse de l'ATP permet la modification de la protéine qui ouvre le canal. Les ions chlorures passent à travers ce pore selon un gradient électrochimique.

Dans les cellules bronchiques, le gradient favorise le passage de l'intérieur vers la lumière. Dans les cellules sudoripares, c'est l'inverse : la sécrétion se fait de la lumière vers la cellule. Ainsi, un défaut de CFTR au niveau des cellules épithéliales bronchiques a pour conséquence la rétention d'ions chlore dans la cellule. Ceci s'accompagne d'une rétention passive d'eau d'une déshydratation du film hydrique de surface, et donc d'une diminution de la clairance mucociliaire, avec finalement une obstruction des petites voies aériennes. A l'inverse, au niveau sudoripare, ceci se solde par le maintien d'une sécrétion sudorale anormalement riche en chlorure de sodium et en eau.

## Épithélium absorbant



## Épithélium sécrétant

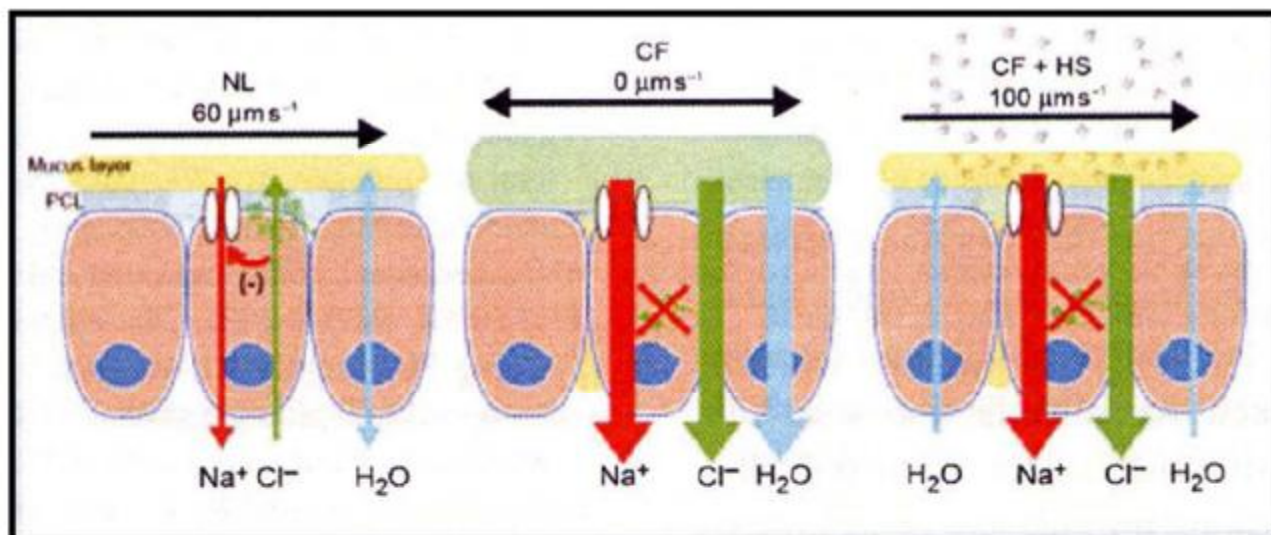


Figure 6 : CFTR, canal chlore

### c-2 CFTR, régulateur d'autres canaux ionique [19,21]

Au niveau bronchique, CFTR active un autre canal chlore (appelé ORCC : Outward Rectifying Chloride Channel) responsable, par mécanisme autocrine, de libération d'ions chlorures supplémentaires.

Aussi la protéine régule négativement l'activité d'un canal sodium sensible à l'amiloride, responsable de l'absorption de sodium. Le défaut de CFTR se traduit donc par une rétention intracellulaire supplémentaire de chlore (appelé ENaC), en association avec une hyper absorption sodique.

CFTR régule également des canaux  $K^+$  appartenant à la famille des canaux  $K^+$  à rectification entrante ROMK1 et ROMK2 (Renal Outer Medullary  $K^+$  channel).

### c-3 Autres rôles de CFTR

- CFTR aurait un rôle dans le transport d'ATP : il interviendrait dans le transport ou, du moins, CFTR faciliterait la sortie d'ATP hors de la cellule. Mais cette fonction fait toujours l'objet d'un débat et dépendrait de l'épithélium qui a servi l'étude.
- CFTR aurait une fonction de transport d'anions polyatomiques tels le  $NO_3^-$  et le  $HCO_3^-$ .
- CFTR aurait aussi un modulateur des phénomènes d'exocytose et d'endocytose.
- CFTR interviendrait dans la régulation du pH des organelles intracellulaires : CFTR pourrait jouer un rôle dans l'établissement d'un pH faible dans les compartiments du trans golgi et dans les endosomes, ce qui est suggéré par une acidification moindre de ces organelles dans les cellules CF.
- Interaction avec des compartiments du cytosquelette.

- Capacité de la protéine CFTR à lutter contre l'inflammation en favorisant la voie de l'apoptose des cellules par rapport à celle de la nécrose qui libère des composants cellulaires entraînant l'inflammation.
- Ce canal pourrait être impliqué dans l'hydratation des fluides, en particulier de ceux sécrétés au niveau des glandes sous-muqueuses.
- Rôle dans la destruction de PA.

Certaines de ces fonctions attribuées à la protéine CFTR restent encore discutées, et ses nombreuses interactions mal comprises.

## 4. Les mutations de la protéine CFTR

### a-Classification des mutations

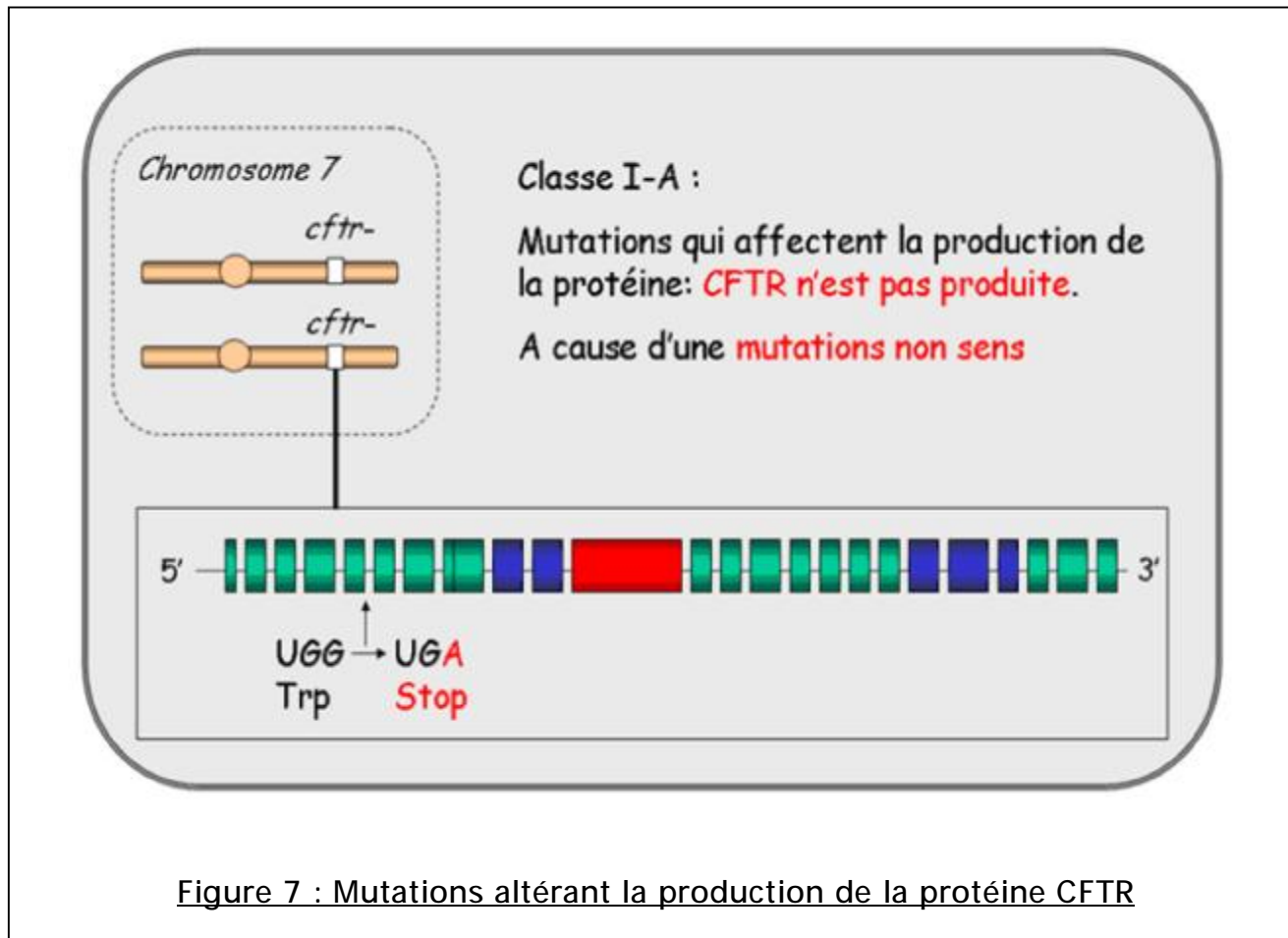
La mucoviscidose constitue un remarquable modèle d'hétérogénéité allélique. Il s'agit essentiellement de mutations ponctuelles, concernant le plus souvent une seule paire de bases.

L'essentiel des mutations CFTR se répartit en 42% de mutations faux sens (remplacement d'un acide aminé par un autre), 15% de non sens (transformation d'un codon d'acide aminé en signal de terminaison de traduction de la protéine, ou signal stop), 23% d'insertions ou de délétions conduisent à un déphasage du cadre de lecture de l'ARNm-CFTR, 16% de mutations d'épissage et 4% d'autres types de défauts moléculaires (délétion d'acide aminé par exemple) [22].

Les conséquences des mutations sur la protéine CFTR peuvent être regroupées en 6 classes [23-25].

### a-1 Classe I : Mutations altérant la production de la protéine CFTR

Ces mutations résultent en une absence totale ou partielle de la protéine. Sur le plan fonctionnel, ces mutants devraient conduire à une perte de la conductance au Cl<sup>-</sup> du canal CFTR dans les épithéliums atteints. (Figure 7)



### a-2 Classe II : Mutations perturbant la régulation du canal Cl<sup>-</sup>/CFTR

Cette classe concerne les mutations altérant le processus de maturation et/ ou de trafic intracellulaire du CFTR. L'observation de mutants  $\Delta F508$  dans des systèmes d'expression in vitro a montré que la quasi totalité des molécules CFTR- $\Delta F508$  est absente de la membrane apicale. (Figure 8)

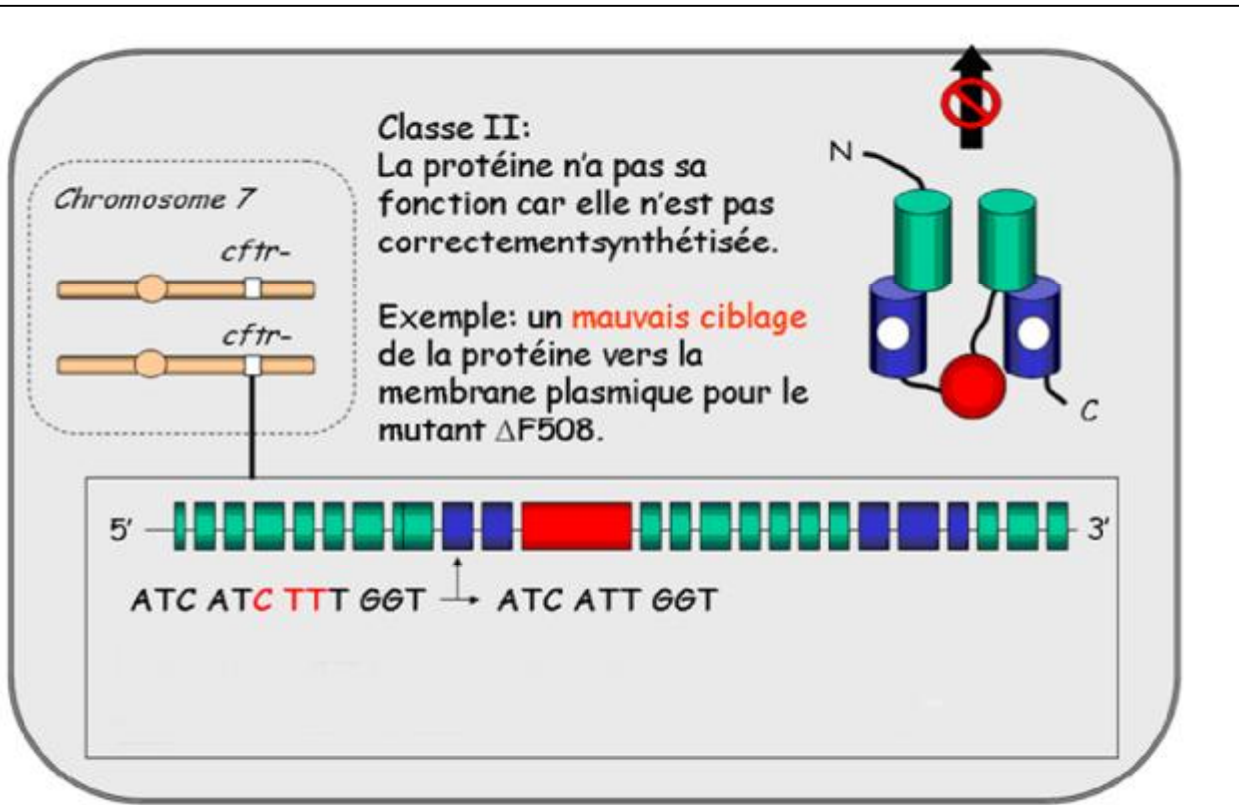


Figure 8 : Mutations perturbant la régulation du canal Cl/CFTR



#### a-4 Classe IV : Mutations altérant la conduction du canal Cl<sup>-</sup>

Les mutants de cette classe sont essentiellement des faux sens dans les domaines transmembranaires, altérant la conduction du canal CFTR et sa sélectivité ionique. (Figure 10)

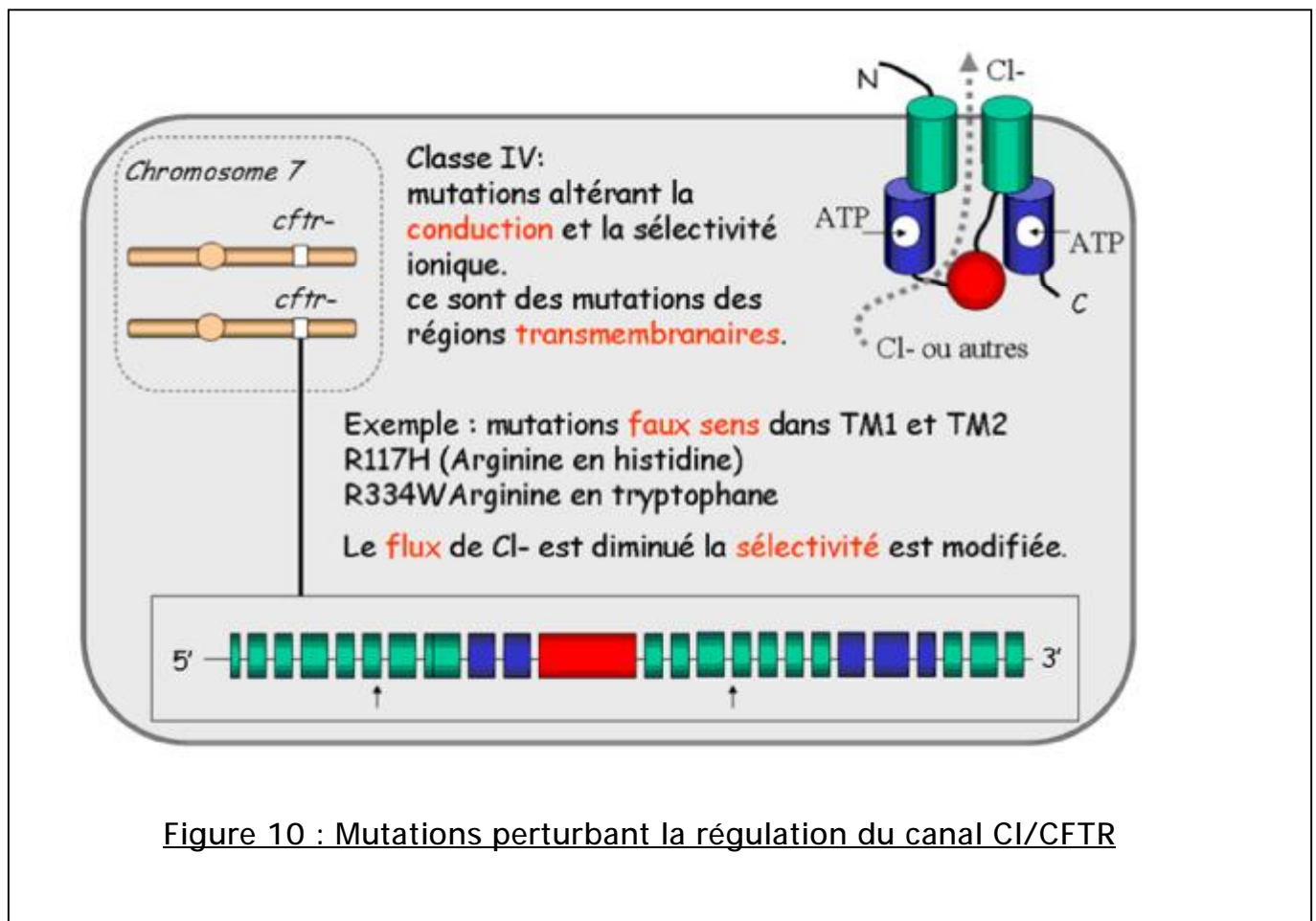


Figure 10 : Mutations perturbant la régulation du canal Cl<sup>-</sup>/CFTR

a-5 Classe V : mutations influençant la quantité d'ARNm ainsi que la quantité de protéines fonctionnelles

Sont de découverte récente : il s'agit de déficits quantitatifs du CFTR, consécutifs à des variations qui affectent l'épissage ou la stabilité de l'ARNm ou de la protéine CFTR. (Figure 11)

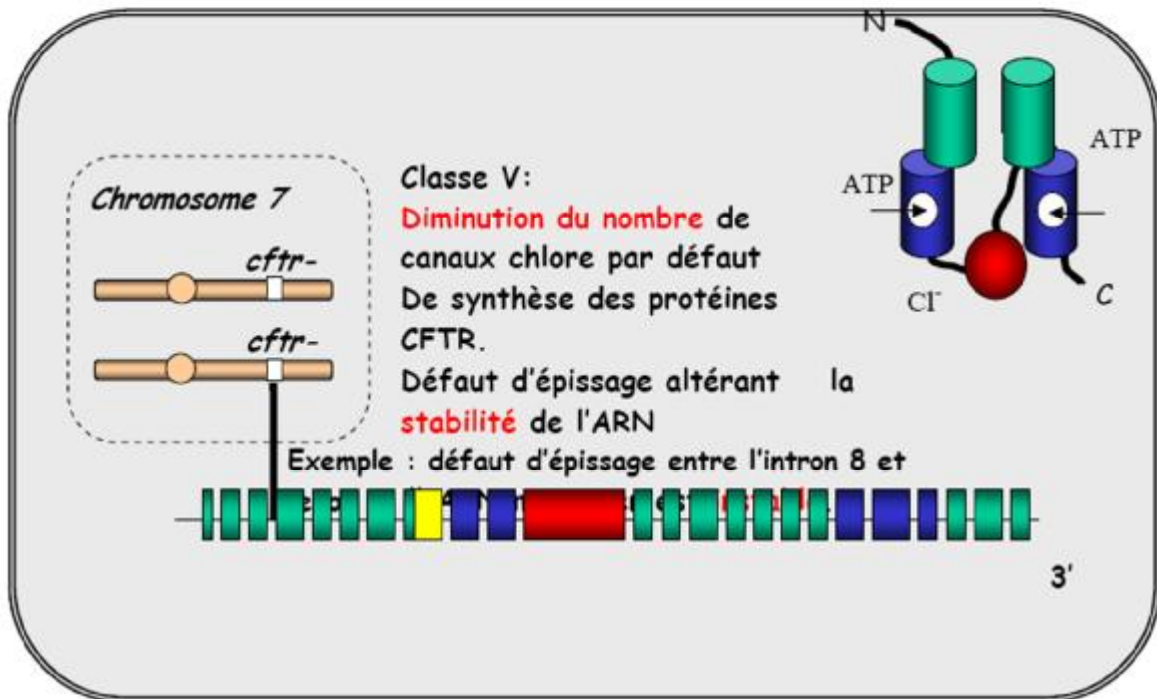


Figure 11 : mutations influençant la quantité d'ARNm ainsi que la quantité de protéines fonctionnelles

### a-6 Classe VI : mutations affectant la stabilité de la protéine CFTR

Sont aussi de découverte récente, elles sont issues le plus souvent d'une délétion de la partie C-terminale de la protéine terminale, qui devient instable. Ces mutations affectent la régulation des autres canaux par CFTR (figure 12).

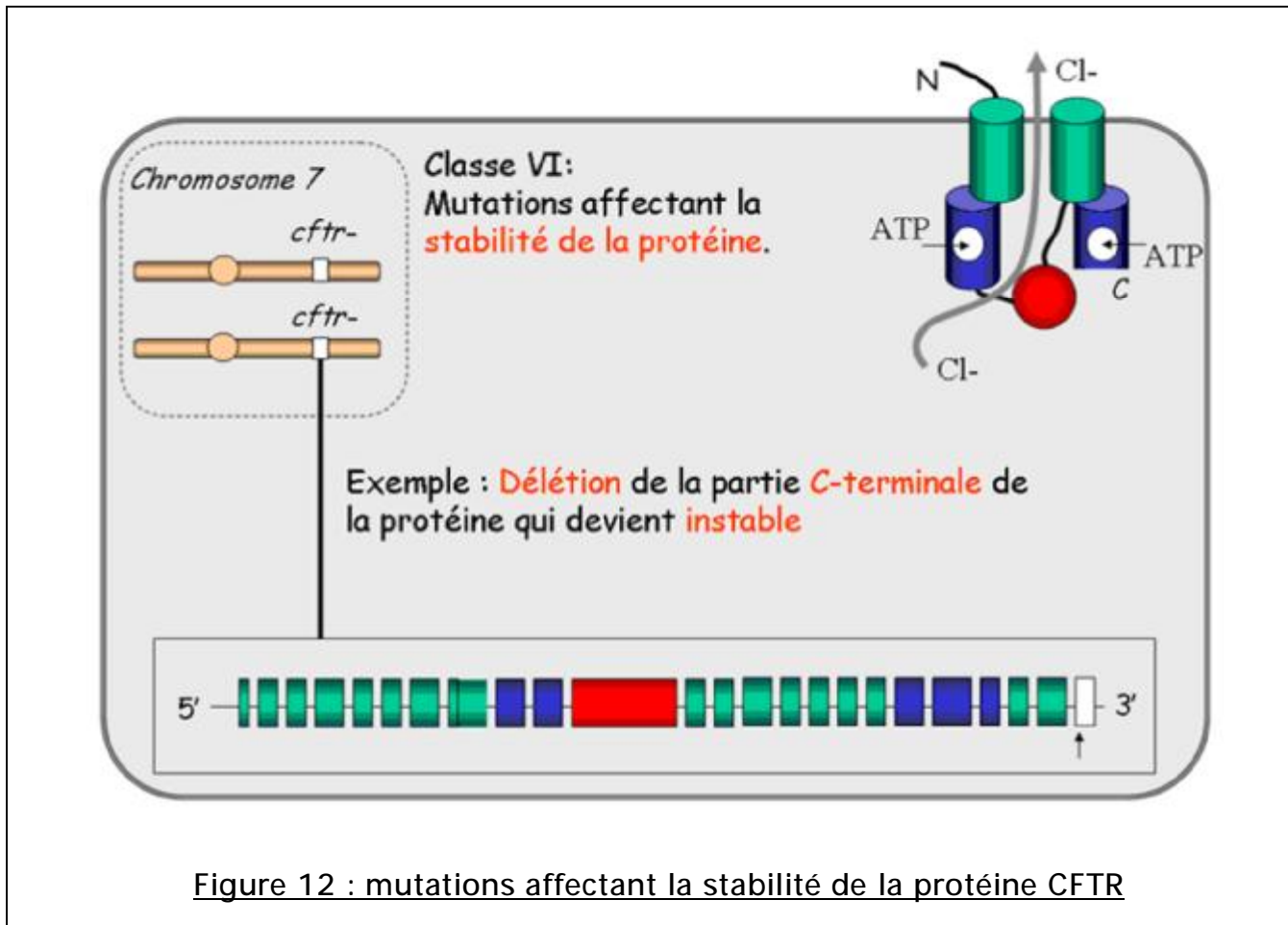


Figure 12 : mutations affectant la stabilité de la protéine CFTR

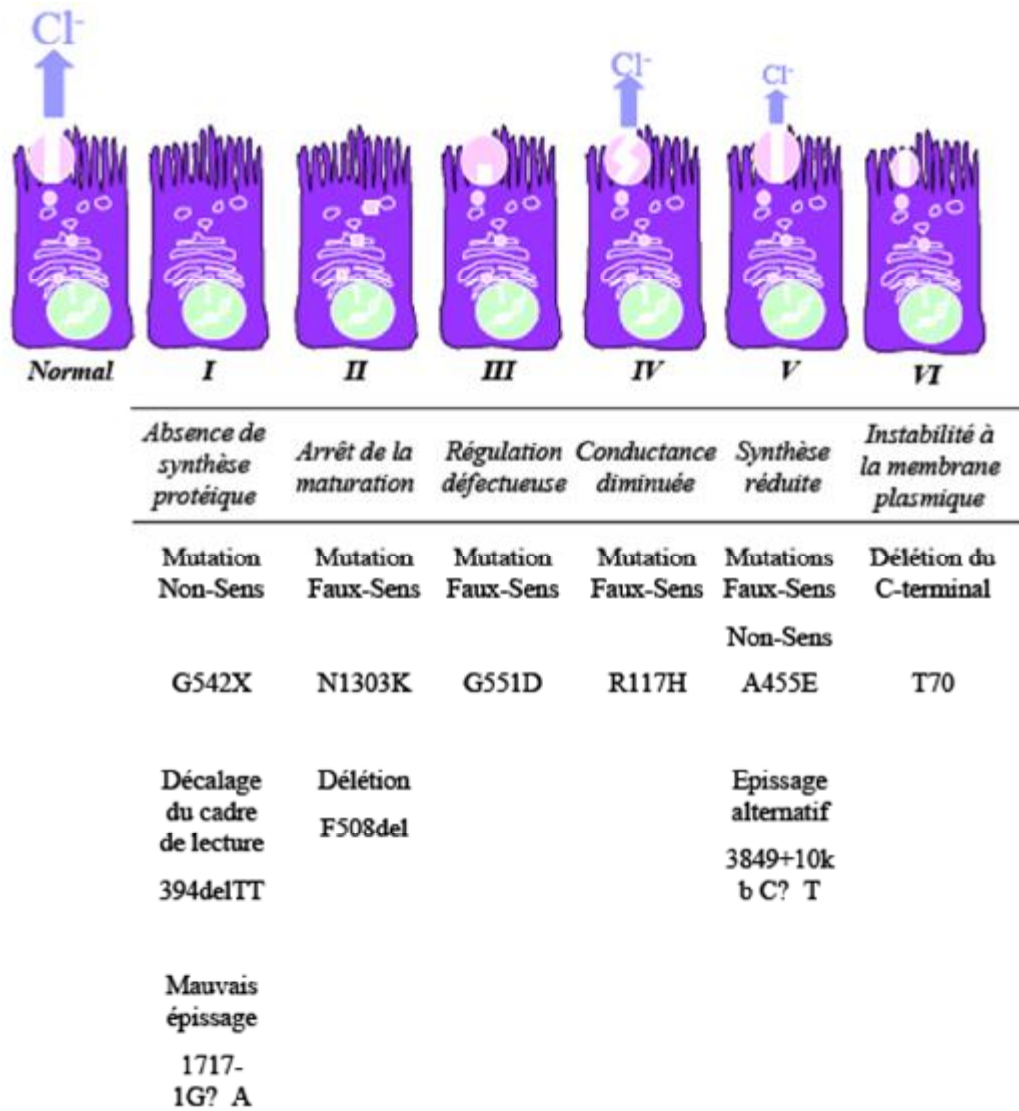


Figure 13 : Classification des mutations en fonction des altérations moléculaires

## b- Distribution géographique des mutations du gène CFTR

L'analyse de 27177 chromosomes CF provenant de plusieurs pays du monde a montré que seulement cinq mutations CF ont une fréquence supérieure à 1% :  $\Delta F508$  (66,8E) est la plus fréquente à travers le monde, est trouvée dans tous les pays étudiés; les quatre autres : G542X (2,6E); N 1303K (1,6E); G551D (1,5E) et W1282X (1E) ne sont retrouvées que dans certaines populations (par exemple, G542X est absente en Biélorussie, Estonie, Roumanie et Ukraine, cependant elle est très fréquente dans les pays du pourtour du bassin méditerranéen). De même, la mutation N1303K est fréquemment retrouvée avec des valeurs maximales dans les pays du Maghreb, alors qu'elle est absente en Finlande, Suède et dans d'autres pays.

A côté de ces cinq mutations CF, 21 mutations sont retrouvées avec des fréquences comprises entre 0,9 % et 0,1 % (Tableau 1) [26].

Mutations	Frequence%	Frequence particuliere dans certaines regions
ΔF508	66,8	Danemark (87,2%), Finistère (82%), Algérie (sujets suivis en France)(26,3%), Juifs ashkénazes (30%)
G542X	2,6	Juifs ashkénazes (12%), Espagne (8%), Méditerranée (6,1%)
N1303K	1,6	Tunisie (17%), Turquie et Bulgarie (6%)
G551D	1,5	Europe centrale et Celtes (6,9%)
W1282X	1,01	Juifs ashkénazes (48%)
1717-1G→T	0,83	
R553X	0,75	
711+1G→T	0,7	Quebec, Tunisie (9%)
R1162X	0,5	Italie du Nord, Algérie (9,8%)
621+1G→T	0,5	Pays de Galles (5,2%), Quebec (5%)
2183AA→G	0,36	Italie et Grèce (3,2%)
G85E	0,3	
R117H	0,3	
Y122X	0,3	Île de la Réunion (27%)
R347P	0,2	
Δ1507	0,2	
3849+10kb C→T	0,2	Juifs ashkénazes (4%)
394delTT	0,1	Scandinavie (28%)
1078delT	0,1	Finistère (4,9%)
R334W	0,1	Crète (11,5%)
A455E	0,1	
S549N	0,1	
R560T	0,1	
1898+1G→T	0,1	
2798+5G→A	0,1	
3659delC	0,1	

Tableau 1. Mutations du gène CFTR les plus fréquentes et leur distribution Géographique (d'après Estivill et al, [26])

## Physiopathologie

Il existe au cours de la mucoviscidose une imperméabilité ou une faible perméabilité aux ions chlore en réponse à l'AMPc, associée à une absorption accrue des ions sodium à travers la membrane apicale. La répartition d'expression de CFTR explique la multiplicité des conséquences.

- Au niveau respiratoire, la déshydratation du mucus bronchique et les anomalies rhéologiques des sécrétions altèrent la clairance mucociliaire, favorisent les infections et les bronchectasies.

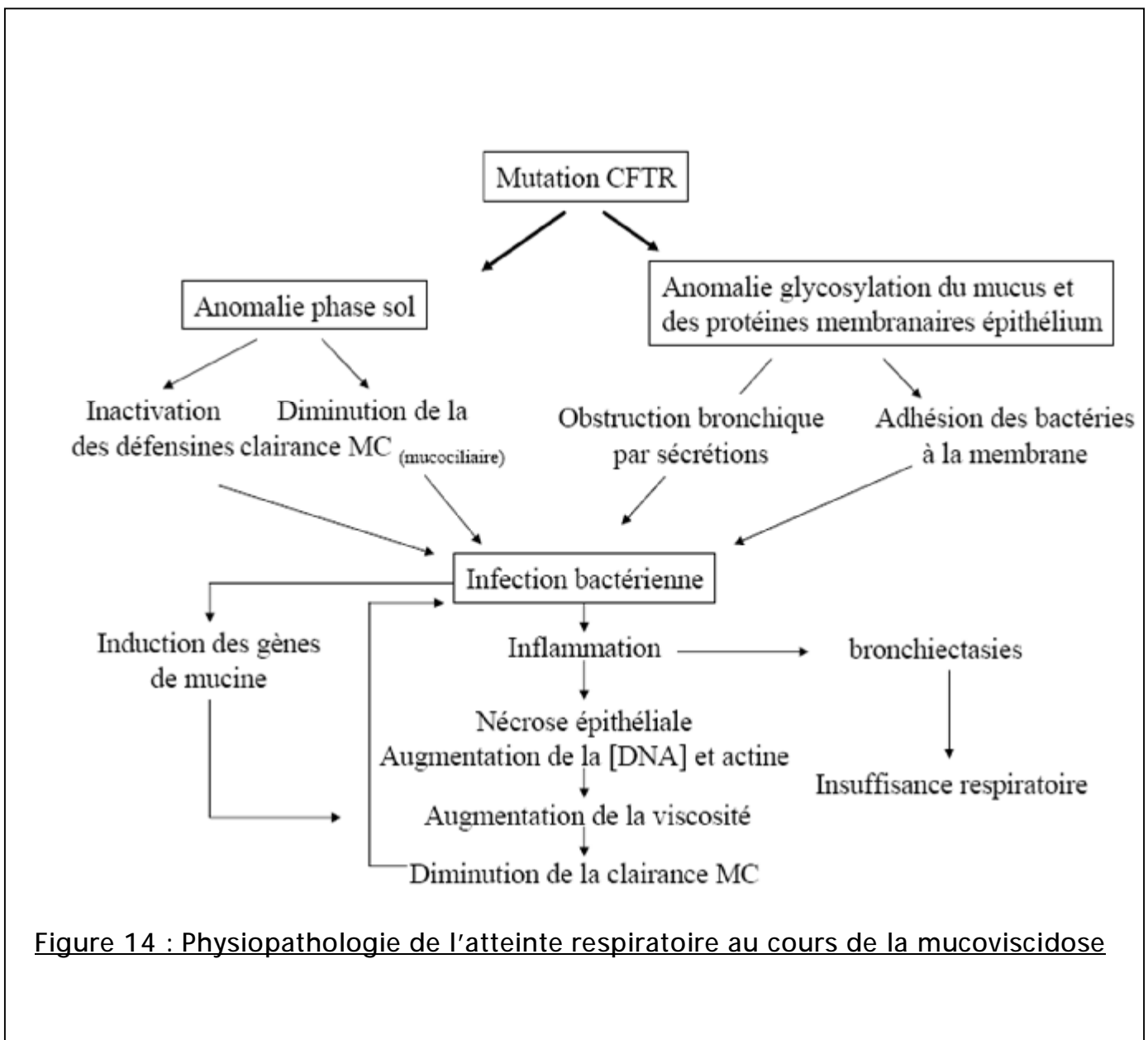


Figure 14 : Physiopathologie de l'atteinte respiratoire au cours de la mucoviscidose

**Age**

**0-2**

Anomalies sécrétion mucus

Infections S.A (staph. aur.), H.I (haemoph. Infl.)

Inflammation voies aériennes

Hypersécrétion mucus et obstruction bronchioles

**2-10**

Colonisation bactérienne chronique

Inflammation chronique

Déséquilibre protéase/antiprotéase

Bronchiectasies

Infection à P.A (pseudo. aeru.)

**10-20**

Aggravation inflammation et DDB (dilatation des bronches)

Accélération du déclin de la fonction respiratoire

**20-30**

Insuffisance respiratoire

Figure 15 : Evolution de l'atteinte respiratoire

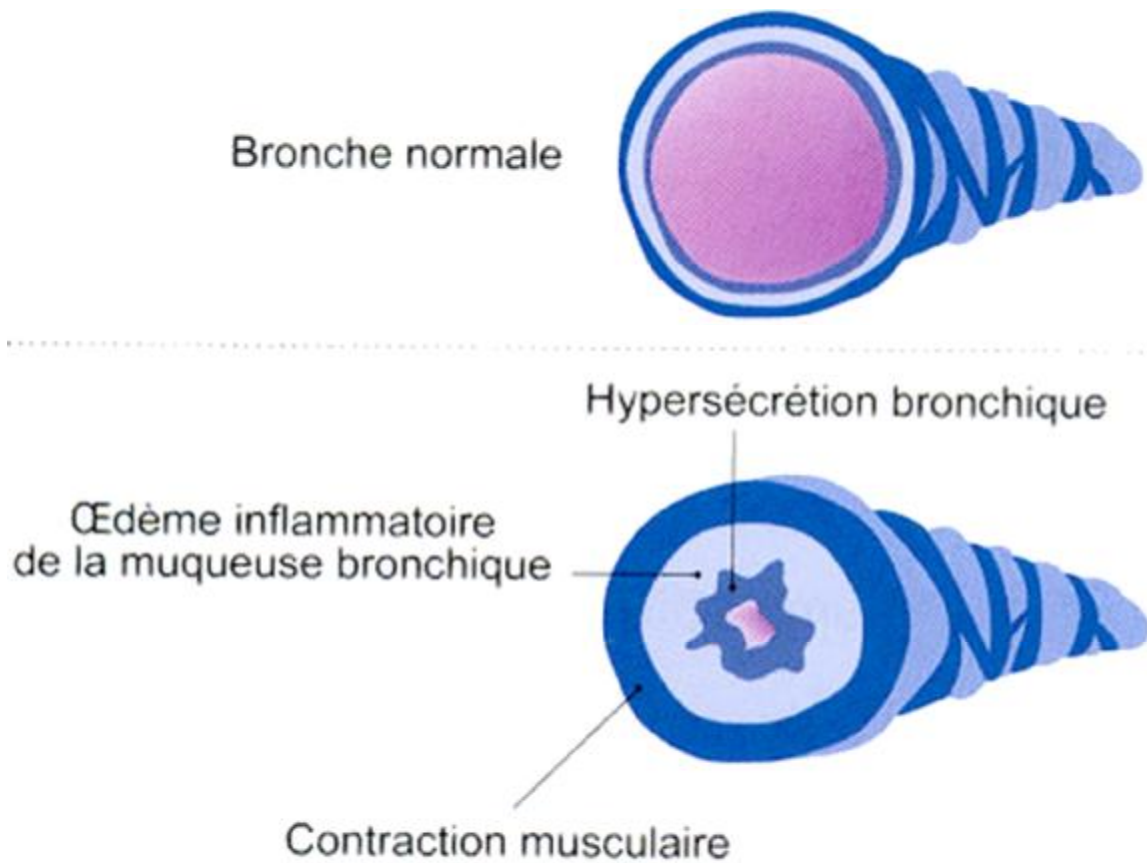


Figure16 : bronches au cours de la mucoviscidose

- Au niveau pancréatique, l'obstruction des canaux pancréatiques par les sécrétions visqueuses est responsable d'une insuffisance pancréatique externe. Elle se complique d'une atteinte endocrine par extension de la fibrose pancréatique aux ilots de Langerhans. Ceci explique le déficit en enzymes pancréatiques ainsi que le diabète.
- Au niveau des voies biliaires, l'obstruction favorise la survenue de lithiases et la cirrhose biliaire.
- Au niveau du tube digestif, le mucus épais peut être à l'origine d'une occlusion néonatale.
- L'obstruction des canaux déférents entraîne une stérilité par azoospermie.
- La viscosité de la glaire cervicale induit une hypofertilité chez la femme.
- Enfin, au niveau des glandes sudoripares, l'altération de la réabsorption du chlore par l'épithélium des canaux excréteurs induit une concentration anormale de la sueur en chlore, base du test diagnostique.

# PATIENTS ET METHODES

## 1-Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de 5 cas de mucoviscidose colligés au service de pédiatrie au CHU HASSAN II de Fès, durant une période de 4 ans 6 mois allant de juillet 2006 à décembre 2010.

## 2-Les critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude les patients d'âge pédiatrique (âgés de moins de 18 ans), et dont le diagnostic de mucoviscidose était confirmé (symptomatologie évocatrice associée à un test de la sueur positif ou à 2 mutations du gène CFTR).

## 3-Sources de données

Les données ont été recueillies de façon rétrospective (de juillet 2006 au décembre 2010) à partir des dossiers médicaux des patients inclus.

## 4-Données analysées

Pour chaque patient, ont été relevées les données suivantes :

- Données épidémiologiques :
  - ü L'âge de l'enfant
  - ü le sexe
  - ü L'origine de l'enfant
  - ü La notion de consanguinité chez les parents
- Données cliniques :
  - ü Antécédents personnels de l'enfant
  - ü Ses antécédents familiaux notamment les cas similaires dans la fratrie et la famille

ü Le Motif de consultation

ü Signes fonctionnels.

ü Signes généraux.

ü Signes physiques.

✓ Explorations paracliniques

Tous ces patients ont bénéficié :

- D'un bilan biologique
- D'un bilan radiologique
- D'autres explorations ont été indiquées en fonction du contexte

✓ Délai et modalités du diagnostic

✓ La prise en charge thérapeutique

✓ Données évolutives de ces patients en prenant en compte les données suivantes :

- l'état de santé respiratoire (a été évalué à l'aide des données suivantes) :
  - Les signes fonctionnels respiratoires
  - Statut microbiologique des prélèvements bronchiques
  - La survenue de complication respiratoire
- l'état de santé nutritionnel (évalué selon les paramètres suivants) :
  - Les données anthropométriques (poids et taille exprimés respectivement en kg et en cm)
  - Insuffisance pancréatique exocrine (définie par la prise d'extraits pancréatiques)
  - La qualité de l'alimentation du patient.
- La survie

# RESULTATS

## I-Observations cliniques

### 1- Observation 1

#### Identité

L'enfant G.H, âgée de 10 ans et 8 mois, de sexe féminin, 4<sup>ème</sup> d'une fratrie de 5, ses parents sont cousins de 3<sup>ème</sup> degré, originaire et habitant à Fès, scolarisée et bien vaccinée selon le PNI.

#### Motif d'admission

La patiente a été hospitalisée le 20/07/2006 pour syndrome bronchique et distension abdominale.

#### Antécédents

##### Antécédents personnels

- Vomissements chroniques et infections respiratoires à répétition depuis la naissance.
- Ictère à l'âge de 2 mois.
- Antécédent de tuberculose pulmonaire et hépatique à l'âge de 4 ans pour laquelle la patiente a été mise sous traitement antibacillaire 2RHZ/4RH.
- Rechute tuberculeuse pour laquelle la patiente fut réhospitalisée le 02/02/2006 et mise sous traitement antibacillaire 2SRH/7RH.

##### Antécédents familiaux

- Les parents sont cousins de 3<sup>ème</sup> degré.
- Pas de cas similaires dans la famille.

## Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie était marqué par l'installation d'un syndrome bronchique évoluant dans un cotexte fébrile, d'altération de l'état général et d'amaigrissement, pour lequel la patiente fut hospitalisée au service (le 02/02/2006) où on a retenu le diagnostic de rechute tuberculeuse et on a mis l'enfant sous traitement antibacillaire 2SRH/7RH.

Après 6 mois de traitement, on a noté une amélioration clinique avec régression de la symptomatologie, disparition de la fièvre et reprise du poids mais persistance du syndrome bronchique et de la distension abdominale.

## Examen physique

### Examen général

- ü Patiente consciente GCS à 15
- ü Conjonctives légèrement décolorées
- ü P: 29Kg (normal)
- ü T:136 cm (normal)
- ü FC : 88bpm
- ü FR : 20cpm
- ü TA : 100/70mmHg
- ü Hippocratisme digital.

### Examen pleuro-pulmonaire

- ü Pas de signes de lutte respiratoire
- ü Pas de déformation thoracique
- ü Diminution des MV et VV à droite
- ü Quelques râles ronflants à l'auscultation

### Examen abdominale

- ü Abdomen souple et distendu
- ü Cicatrice médiane de laparotomie

- ü Hépatomégalie irrégulière avec une flèche hépatique à 12 cm, non douloureuse à bord tranchant.
- ü Une splénomégalie avec débord de la rate à 2 TDD.
- ü Pas d'autres masses palpables.
- ü Pas d'ascite.
- ü Pas de circulation veineuse collatérale.

#### Examen cardiovasculaire

- ü B1 et B2 bien perçus.
- ü La diastole et la systole étaient libres.
- ü Pas de bruits surajoutés.

#### Examen des aires ganglionnaires

En dehors de quelques ganglions jugulaires et sous maxillaires, les aires ganglionnaires étaient libres.

#### Examen cutanéomuqueux

- ü Pas d'ictère
- ü Pas d'œdème
- ü Pas d'éruption cutanée

#### Examen neurologique

- ü Patient conscient avec un GCS à 15
- ü La station debout stable était possible.
- ü Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents et symétriques.
- ü Pas de déficit de la sensibilité ou de la motricité.
- ü Pas d'atteinte des nerfs crâniens

Le reste de l'examen somatique était sans particularité

#### Conclusion clinique

L'enfant Ghita H. âgée de 10 ans et 8 mois, issue de parents cousins de 3<sup>ème</sup> degré, ayant des antécédents de vomissements chroniques et d'infections

respiratoires à répétition depuis la naissance, un antécédent d'ictère à 2 mois , de tuberculose pulmonaire et hépatique à l'âge de 4 ans, traitée par des anti-bacillaires (régime de 6 mois : 2RHZ/4RH), avec rechute 6 mois avant son admission et mise sous régime de 9 mois 2SRH/7RH avec bonne évolution, mais persistance du syndrome bronchique et de la distension abdominale.

A son admission, l'examen trouvait une patiente consciente en bonne état général, apyrétique, ayant un hippocratisme digital, une hépatomégalie irrégulière à bord tranchant et une splénomégalie. Sans circulation veineuse collatérale, ni ascite, l'examen pleuro-pulmonaire retrouvait quelques râles ronflants.

#### Diagnostiques à évoquer

ü Devant la persistance du syndrome bronchique :

- DDB séquellaire de la tuberculose.
- Persistance d'un foyer tuberculeux (mais cliniquement pas de signes d'imprégnation tuberculeuse).
- Mucoviscidose devant les infections respiratoires à répétition, les vomissements chroniques, la notion de consanguinité chez les parents, l'ictère néonatal, l'hippocratisme digital et l'hépatomégalie.
- Déficit immunitaire : notamment déficit sélectif en IgA.

ü Devant l'hépatomégalie irrégulière à bord tranchant associée à la splénomégalie :

- Un foie cirrhotique dû à un portage chronique d'une hépatite virale B ou C.
- Maladie de surcharge : Wilson
- Hépatite auto-immune.
- Foie tumorale.

## Bilan

-Sur le plan biologique :

ü L'étude des sécrétions bronchiques(ECBC) a montré la présence de nombreux leucocytes et une flore polymorphe à prédominance de PA.

ü La NFS a montré :

✓ Hb :12,7g/dl

✓ Ht :38,7%

✓ VGM :79 B $\mu$ m<sup>3</sup>

✓ TCMH:25,8Bpg

✓ CCMH:32,8g/dl

✓ GB:4,8.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

✓ GR:4,92.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

✓ Plq:220.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>

ü La fonction rénale:

✓ Créatininémie:3,9 mg/L (légèrement diminuée)

✓ Urée :0,2 g/L

ü Bilan hépatique :

✓ SGOT :52 U/L

✓ SGPT :8 U/L

ü CRP : 9 mg/L

ü Bilan de mucoviscidose (test de la sueur et étude génique) a été demandé

-Sur le plan radiologique :

ü La radiographie thoracique a montré une atteinte parenchymateuse alvéolaire bilatérale associée à des ADP hilaires. (Figure 17)



Figure 17 : radiographie thoracique montrant une atteinte parenchymateuse alvéolaire bilatérale associée à des ADP hilaires

Ø L'échographie abdominale a montré : un aspect échographique en faveur d'un HTP sur foie de cirrhose. (Figure18)

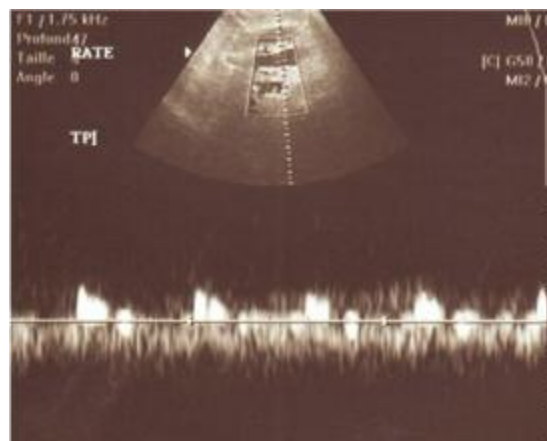


Figure 18 : Echographie abdominale montrant un aspect échographique en faveur d'un HTP sur foie de cirrhose.

Ø Le test de la sueur ainsi que l'étude génétique ont été demandé mais on n'a pas eu de résultat durant le séjour de la patiente au service.

Au total

Patiente âgée de 10 ans et 8 mois, issue de parents cousins de 3<sup>ème</sup> degré, ayant des antécédents de vomissements chroniques et d'infections respiratoires à répétition depuis la naissance, d'ictère à l'âge de 2 mois et présentant une tuberculose pulmonaire et hépatique à l'âge de 4 ans mise sous traitement antibacillaire selon le protocole 2RHZ/4RH avec rechute 6 mois avant son admission et mise sous traitement de 9 mois 2SRH/7RH avec bonne évolution mais persistance du syndrome bronchique et de la distension abdominale.

L'examen à l'admission trouvait une patiente consciente en bon état général, apyrétique, ayant un hippocratisme digital, une hépatomégalie irrégulière à bord tranchant, une splénomégalie sans circulation veineuse collatérale, ni ascite, et l'examen pleuro-pulmonaire trouvait quelques râles ronflants à l'auscultation.

La patiente présentait une infection à PA selon une étude des sécrétions bronchiques, une atteinte parenchymateuse alvéolaire bilatérale associée à des ADP hilaires à la radiographie thoracique et un aspect échographique en faveur d'une HTP sur foie de cirrhose à l'échographie abdominale.

La mucoviscidose était fortement suspectée mais pas encore confirmée.

Conduite à tenir

La patiente a été mise sous :

- Aminoside en IVL
- Ceftazidime en IV

Pendant 3 jours puis relais avec :

- Ofloxacine

Avec une kinésithérapie respiratoire deux fois par jour.

## Evolution

- Le 11/08/2006 (J23d'hospitalisation): la patiente allait bien, elle toussait un peu, ses expectoration étaient claires, sans signes fonctionnels, son transit était normal, et elle a été à J19 de Ofloxaciné→On a décidé de faire sortir la patiente ce jour là avec arrêt de l'antibiothérapie, conseiller une activité physique et revoir la patiente en mois de septembre pour suivi.
- On a eu les résultats du test de la sueur le 15/05/2007(environ 9 mois de retard) : il montrait une élévation du chlore sudoral, à 82 mmol /L par coulométrie et à 96mmol /L par titrimétrie.

L'étude génétique a été demandée mais elle n'a pas été faite.

*Le diagnostic de mucoviscidose a été donc confirmé.*

## Evolution secondaire

Ø Sur le plan respiratoire :

- L'évolution à long terme a été marquée par la répétition d'infections bronchiques à SA et PA comme le montre les différentes ECBC faites chez la patiente. (tableau2)

Tableau 2 : Les ECBC faites chez G.H. et leurs résultats

Date	Résultat de l'ECBC
19/09/2006	PA
28/02/2007	PA et SA
19/04/2007	PA et SA
11/09/2007	PA
13/11/2007	PA et SA

Après chaque colonisation bactérienne la patiente était mise sous antibiothérapie (ATB efficaces selon les antibiogrammes) associée à une kinésithérapie respiratoire.

- On n'a aucun renseignement concernant la mesure de la fonction respiratoire.
- On note aussi la survenue d'hémoptysies à la dernière consultation de la patiente (le 28/01/2008).

Ø Sur le plan nutritionnel :

- Le poids de la patiente évoluait correctement.
- La patiente mangeait bien mais présentait des anorexies au cours des infections bronchiques.
- A long terme (un an après son hospitalisation), Elle présentait des selles graisseuses si prise de repas copieux. La patiente fut mise sous extraits pancréatiques : Créon\*10 000 (1cp deux fois par jour puis après 2 mois elle prenait 1cp trois fois par jour).
- On a commencé une supplémentation de vitamine K (lors de la dernière consultation).

Ø La dernière consultation de la patiente fut le 28/01/2008, une autre a été programmée pour le mois d'après (pour le suivi), mais elle n'est pas venue au RDV.

Une réclamation au téléphone a rendu compte de son décès dans des conditions indéterminées.

## 2- Observation 2

### Identité

Le nourrisson M.E., âgé de 6 mois, unique de sa famille, ses parents sont cousins de 1<sup>er</sup> degré, son niveau socio-économique était moyen, il est originaire et habitant à Tawnate, non mutualiste, et sa vaccination était en cours (selon le PNI).

### Motif d'hospitalisation

Le patient a été admis au service le 10/04/2007 pour toux et cyanose

### Antécédents

#### Antécédents personnels

- Grossesse suivi au privé, accouchement par voie basse avec épisiotomie.
- Poids à la naissance : 3Kg400
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Allaitement maternel pendant les deux premiers mois puis avec le lait artificiel.
- Bon développement psychomoteur.
- Vomissements chroniques depuis la naissance traités par la Dompéridone.
- Broncho-pneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois traités par antibiothérapie et  $\beta_2$ mimétiques.

#### Antécédents familiaux

- Notion de consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez les parents.
- Pas de cas similaires dans la famille.
- Pas d'hypertension artérielle ni de cardiopathie dans la famille.
- Pas d'atopie familiale.

## Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remontait à une semaine avant l'admission du patient, par l'installation d'une toux grasse exagérée lors des tétées, associées à des rhinorrhées purulentes et des vomissements, faits de lait caillé postprandiaux précoces ou parfois tardifs. Le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

La symptomatologie s'est aggravée 3 jours avant l'admission du patient par une gêne respiratoire avec des accès de cyanose au moment de la toux et des cris, pour lesquels les parents ont consulté aux urgences de Tawnate où on les a référés à notre formation pour prise en charge.

## Examen clinique

### Examen général

- Nourrisson conscient, tonique, et réactif. Il était cyanosé avec un geignement et des signes de lutte respiratoire (tirage intercostal et sus-sternal avec battement des ailes du nez).
- P : 5 Kg (-3DS)
- T : 59 cm (-3DS)
- Périmètre crânien: 41cm (-2DS)
- Fébrile à 38,5°C
- FC : 110bpm
- FR : 44cpm
- Pas de signes de déshydratation

### Examen pleuro-pulmonaire

- Inspection :
  - pas de déformation thoracique
  - présence de signes de lutte : tirage intercostal et sus-sternal, battement des ailes de nez et l'entonnoir xyphoïdien

- Auscultation :

- Présence de râles crépitants basithoraciques bilatérales avec quelques râles sibilants.

- Percussion :

- pas de matité ni d'hypersonorité.

#### Examen cardiovasculaire

- Le rythme était régulier.
- L'auscultation était gênée par la tachycardie et les mouvements respiratoires.
- Les pouls périphériques étaient présents et symétriques.

#### Examen abdominal

- Abdomen souple.
- Pas d'HSMG ni de masse palpable.

#### Examen neurologique

- Nourrisson réactif, normo tonique avec nuque souple.
- La fontanelle antérieure était normotendue.

Le reste de l'examen somatique notamment ORL était sans anomalie.

#### Conclusion

Nourrisson de 6 mois, issu de parents cousins de 1<sup>er</sup> degré, ayant comme antécédents des vomissements chroniques depuis la naissance, et des broncho-pneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois.

Une semaine avant son admission, il présentait une toux grasse avec rhinorrhée purulentes et des vomissements, aggravés après 4 jours par une cyanose au moment des cris et gêne respiratoire. L'examen clinique à son admission trouvait : une fièvre à 38,5°C, tachycardie à 110bpm, cyanose avec des signes de lutte et des râles crépitants et sibilants à l'auscultation pulmonaire.

## Les diagnostics à évoquer

- Bronchoalvéolite virale.
- Bronchopneumopathie secondaire à un RGO.
- Mucoviscidose devant la consanguinité chez les parents, les vomissements chroniques, les infections respiratoires à répétition et le retard staturo-pondéral.
- Cyanose d'origine cardiaque
  - Les cardiopathies cyanogènes
  - Anomalie de l'arc aortique (compression de l'arbre trachéobronchique)

## Bilans

- Sur le plan biologique :
  - ü La NFS a montré une anémie normochrome normocytaire à 9,7g/dl (VGM : 82 $\mu$ ³, CCMH : 31,8g/dl, TCMH : 26pg), une hyperleucocytose à 13 800/mm³ à prédominance lymphocytaire 58%, et des PLQ à 25.10³/mm³.
  - ü CRP : 3 mg/L.
  - ü Ionogramme sanguin :
    - Urée : 0,19g/L (normal)
    - Créatininémie : 4,6 mg/L (normal)
    - Na<sup>+</sup> : 127mEq/L (diminué)
    - K<sup>+</sup> : 5,65mEq/L avec garrot (normal)
    - Ca <sup>++</sup> : 98mg/L.
  - ü ECBC : culture positive à SA et PA.
  - ü EPP : protéines à 64g/L (normal)
    - Albumine à 59,5% (normal)
  - ü Sérologie VIH : négative
  - ü Recherche de BK dans les expectorations : négative

ü IDR à la tuberculine négative

ü Le test de la sueur (le 08/05/2007) a montré une élévétion du chlore sudoral à 83 mmol/L par coulométrie et à 79 mmol/L par titrimétrie.

- Sur le plan radiologique :

ü Les radiographies thoraciques ont montré des signes de distension thoracique (figure19) avec une opacité pulmonaire droite au lobe moyen. (figure20).



Figure 19 : Radiographie thoracique de profil montrant des signes de distension thoracique



Figure 20 : Radiographie thoracique de face montrant une opacité pulmonaire droite du lobe moyen

ü Une TDM thoracique a montré des foyers et nodules de type alvéolaire au niveau des 2 hémichamps pulmonaires (figure21).



Figure 21 : TDM thoracique montrant des foyers et nodules de type alvéolaire au niveau des 2 hémichamps pulmonaires

- Une écho-cœur réalisée a objectivé une HTAP modérée, très probablement d'origine pulmonaire.
- Autres explorations :
- Une FOGD faite n'a objectivée aucune anomalie.
- L'étude génétique (le 04/09/2007) a montré la mutation  $\Delta F508$  à l'état homozygote.

Au total

M.E., nourrisson âgé de 6 mois, issu de parents cousins de 1<sup>er</sup> degré, ayant comme antécédents des vomissements chroniques depuis la naissance, et des broncho-pneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois.

Il a présenté une toux grasse et des vomissements, aggravés par une cyanose au moment des cris et gêne respiratoire.

L'examen clinique à son admission trouvait : une fièvre à 38,5°C, tachycardie à 110bpm, cyanose avec des signes de lutte et des râles crépitants et sibilants à l'auscultation pulmonaire.

Une étude des sécrétions bronchique montra une infection par PA et SA. La radiographie thoracique a montré des signes de distension thoracique avec une opacité pulmonaire droite au lobe moyen. Des foyers et nodules de type alvéolaire au niveau des deux hémichamps pulmonaires ont été mis en évidence par la TDM thoracique et l'écho-cœur a montré une HTAP modérée très probablement d'origine pulmonaire.

La mucoviscidose était donc suspectée et la confirmation était faite par le test de la sueur qui a montré un chlore sudoral élevé, à 83 mmol/L par coulométrie et à 79 mmol/L par titrimétrie, et l'étude de mutation génétique qui a montré une  $\Delta F508$  à l'état homozygote.

La prise en charge du patient durant son hospitalisation au service du 10/04/2007 au 04/05/2007

- Oxygénothérapie
- Ration de base : SG 500cc/24H + 1,5g NaCl + 0,75 g Ca<sup>2++</sup>
- Nébulisation par  $\beta$ 2mimétiques.
- Corticothérapie
- Antibiothérapie (au début c'était une antibiothérapie probabiliste puis elle a été ajustée selon les résultats de l'ECBC)
  - Macrolide pendant 21 jours
  - C3G pendant 10 jours.
  - Aminoside pendant 3 jours
  - Pénim pendant 15 jours
  - Ciprofloxacine pendant 15 jours
- Kinésithérapie respiratoire 2 fois/jour
- Traitement martial

#### Evolution

L'enfant a bien évolué sous antibiothérapie et kinésithérapie respiratoire :

- La cyanose a disparu à J2 d'hospitalisation
- Apyrexie et disparition des signes de détresse respiratoire et des râles sibilants à J3
- Sevrage de l'oxygénothérapie à J10 de vie
- Persistance de l'encombrement bronchique et de la toux (patient continuait toujours ses séances de kinésithérapie respiratoire)

Le patient fut sorti du service à J24 d'hospitalisation, sous Macrolide, Ciprofloxacine et Pénim.

Evolution à long terme (jusqu'au 22/01/2008)

✓ Sur le plan respiratoire :

Présence de Pyocyaniques dans les crachats (le 04/09/2007) ; le patient a été mis sous Ceftazidime (400mg/8H) et Aminoside (10mg/12H en IVL) avec toujours la kinésithérapie respiratoire.

Il était revu en consultation le 22/01/2008 pour une toux persistante sur une mauvaise observance thérapeutique. En effet il était perdu de vue juste après.

Son ECBC avait montré une recolonisation par PA.

✓ Sur le plan nutritionnel :

L'enfant avait des selles graisseuses ; il a été mis sous extraits pancréatiques depuis le 20/12/2008.

Il a gardé toujours un retard staturo-pondéral à -2DS.

Et il avait un bon appétit.

### 3- Observation 3

#### Identité

L'enfant M.R., de sexe masculin, âgé de 8 ans et 10 mois, 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 4, ses parents sont consanguins de 1<sup>er</sup> degré, bien vacciné selon le PNI, il est originaire et habitant à Nador.

#### Motif d'admission

Le patient a été admis le 30/01/2010 pour prise en charge de bronchopneumopathies à répétition.

#### Antécédents

##### Antécédents personnels

- Une bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Allaitement au sein jusqu'à 4 mois puis artificiel et diversification à l'âge de 6 mois.
- bon développement psychomoteur.
- Bronchopneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois.
- Anorexie et diarrhée chronique depuis l'âge de 2 mois.

##### Antécédents familiaux

- Une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez les parents.
- 2 décès dans la fratrie dans un contexte de bronchopneumopathies répétées avec stagnation pondérale : il s'agissait de 2 nourrissons de sexe féminin décédés à l'âge de 10 et de 5 mois.
- Pas d'autres cas similaires dans la famille.

#### Histoire de la maladie

Remontait à la période néonatale par l'installation d'une diarrhée glaireuse, à raison de 3 ou 4 selles/J, avec anorexie et anémie carencielle mise sous traitement martial, ainsi que des bronchopneumopathies à répétition. L'enfant avait été mise

sous régime sans gluten sans amélioration, avant d'être hospitalisé dans notre formation pour prise en charge.

L'examen clinique

#### Examen général

- Enfant conscient, GCS à 15
- Bon état général
- Pas de syndrome anémique
- FR : 24 cpm
- FC : 90bpm
- Apyrétique
- P : 18 kg (-2DS)
- T : 118cm (-1,5DS)
- Périmètre crânien : 51cm (normal)
- Hippocratisme digital.
- Hypertrophie des parotides.

#### Examen pleuro-pulmonaire

- Pas de déformation thoracique.
- MV bien perçu
- VV bien transmise
- Pas de râles à l'auscultation.
- Pas de matité, ni d'hyper sonorité.

#### Examen abdominal

- Abdomen souple, respire normalement, pas de circulation veineuse collatérale, pas de masse palpable, pas d'HSMG.

#### Examen cardio-vasculaire

- B1 et B2 bien perçus.
- Systole et diastole libres.

- Pouls périphériques présents et symétriques.

### Examen ORL

En dehors de l'hypertrophie des parotides, il était sans particularité.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

### Conclusion

Il s'agissait de l'enfant M.R., âgé de 8 ans et 10 mois, ayant comme antécédents familiaux une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez ses parents et 2 décès dans la fratrie dans un contexte de bronchopneumopathies à répétition, comme antécédents personnels l'enfant présentait une diarrhée chronique, anorexie, anémie carencielle mise sous traitement martial et bronchopneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois.

L'examen clinique à son admission trouvait un retard staturo-pondéral (-2DS), hippocratisme digital, et hypertrophie des parotides.

### Les diagnostics les plus probables

- Mucoviscidose vue la notion de consanguinité chez les parents, les 2 décès dans la fratrie, la répétition des diarrhées et des infections respiratoires le retard staturo-pondéral et l'hippocratisme digital.
- Un déficit immunitaire
- Bronchopneumopathie secondaire à un RGO.
- Une hépatopathie chronique vue le retard staturo-pondéral.

### Bilans

- Sur le plan biologique :
  - Hémogramme et ionogramme sanguin étaient normaux.
  - Protidémie à 73 g/l, 79 g/l puis à 84 g/l.
  - EPP : hypergammaglobulinémie
- IgA : 6,2UI/L (normale)

- IgG : 20,37 UI/L (élevée)
- IgM : 1,84UI/L (normal)
- Sérologie HIV : négative
- Bilan de cytolysse hépatique :
  - ASAT : 120 UI/L (3xla normale)
  - ALAT : 78 UI/L (2xla normale)
- Bilan de choléstase hépatique et TP : normaux
- Test de la sueur : chlore sudoral franchement élevé à 90 mmol/L
- Sur le plan radiologique :
  - Des opacités pulmonaires bilatérales avec aspect en nid d'abeille ont été trouvées sur la radiographie thoracique.
  - La TDM thoracique a montré un syndrome interstitiel diffus et bilatéral.
  - L'échographie et la TDM abdominales ont montré un foie nodulaire d'hépatopathie chronique.
  - Endoscopie digestive+histologie (FOGD+biopsie jéjunale) : Œsophage normal, estomac contenant des sécrétions purulentes, le reste de l'examen étant sans particularité, avec à la biopsie jéjunale une muqueuse à la limite de la normale.

Au total

Mohamed R., enfant âgé de 8 ans et 10 mois, ayant comme antécédents familiaux une consanguinité de 1<sup>er</sup> degré chez ses parents et 2 décès dans la fratrie dans un cotexte de bronchopneumopathies à répétition, comme antécédents personnels l'enfant présentait une diarrhée chronique, anorexie, anémie carencielle mise sous traitement martial et bronchopneumopathies à répétition depuis l'âge de 2 mois.

L'examen clinique trouvait un retard staturo-pondéral (-2DS), hippocratisme digital, et hypertrophie des parotides.

La radiographie et la TDM thoraciques ont montré un syndrome interstitiel bilatéral. L'échographie et la TDM abdominales ont montré un foie nodulaire d'hépatopathie chronique.

Le test de la sueur a montré un chlore sudoral franchement élevé à 90mmol/L.

Le diagnostic de mucoviscidose a été donc retenu.

Prise en charge thérapeutique

Durant son séjour à l'hôpital le patient a bénéficié d'une kinésithérapie respiratoire quotidienne, avec éducation pour y procéder à domicile.

Le patient est suivi régulièrement par son médecin traitant à Nador.

L'étude génétique est toujours en cours.

## 4- Observation 4

### Identité

Il s'agissait du nourrisson I.M, de sexe féminin, âgée de 7 mois, 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 2, issue de parents non consanguins, elle est originaire et habitante à Fès, sa vaccination était en cours selon le PNI et elle n'était pas mutualiste.

### Motif d'admission

La patiente a été admise au service le 08/04/2010 pour quintes de toux chronique.

### Antécédents

#### Antécédents personnels :

- Grossesse suivie au privé, estimée à terme.
- Accouchement par voie haute pour bassin rétréci.
- Poids à la naissance : 3 kg 400 avec bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Sous allaitement mixte depuis J15 de vie
- Pas d'INN.
- Notion de diarrhée liquidienne (4à5 selles /jour) depuis le 3<sup>ème</sup> mois de vie.
- Pas de notion de tabagisme passif.

#### Antécédents familiaux :

- Pas de consanguinité chez les parents.
- Un frère décédé à J7 de vie dans un contexte de cyanose.
- Pas de notion d'atopie familiale.

### Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 3mois par l'installation de plusieurs épisodes de quintes de toux avec cyanose associés à une diarrhée liquidienne à raison de 4 à5 selles par jour, évoluant dans un contexte d'apyrexie et de stagnation pondérale.

La patiente a consulté chez plusieurs médecins avec prescription de plusieurs antibiotiques et traitements symptomatiques mais sans amélioration. La patiente a été admise dans notre service pour l'aggravation de sa symptomatologie notamment l'apparition d'accès de cyanose.

#### Examen clinique

##### Examen général

- Nourrisson conscient, mauvais état général
- P : 4kg300(-3DS)
- T : 61cm (-2DS)
- Périmètre crânien : 40cm (normal)
- FC : 122bpm
- FR : 32 cpm
- T° : 37,2°C
- Faciès dysmorphique : oreilles bas implantés, hypertélorisme et nez pointu.

##### Examen pleuro-pulmonaire

- Pas de déformation thoracique
- Tirage intercostal
- Râles sibilants et crépitants bilatéraux
- VV bien transmises
- SaO<sub>2</sub> 88% à l'air ambiant et 98% sous O<sub>2</sub>.

##### Examen abdominal

- Abdomen souple, respirait normalement
- Pas de masse palpable, ni d'HSMG

##### Examen cardio-vasculaire

- B1 et B2 bien perçus
- Systole et diastole libres
- Pouls périphériques étaient présents et symétriques

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Examen cutanéomuqueux :

- Pas d'ictère
- Pas d'érythème fessier
- Mycose buccale

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Conclusion

Nourrisson de 7 mois, présentant depuis l'âge de 3 mois plusieurs épisodes de quintes de toux avec cyanose associés à une diarrhée liquidienne à raison de 4 à 5 selles par jour, évoluant dans un contexte d'apyrexie et de stagnation pondérale. La patiente a été admise dans notre service pour l'aggravation de sa symptomatologie notamment les accès de cyanose.

L'examen clinique trouvait un retard staturo-pondéral (-3DS pour le poids et -2DS pour la taille), un tirage intercostal et des râles sibilants et crépitants bilatéraux.

Les diagnostics les plus probables

- Mucoviscidose vu la répétition des infections respiratoires, la diarrhée et le retard staturo-pondéral.
- Déficit immunitaire
- Bronchopneumopathie secondaire à un RGO
- Cardiopathie révélée par une infection respiratoire
- DDB
- Malformation broncho-pulmonaire notamment une malformation ciliaire.

Bilans

- Sur le plan biologique :

- NFS : -Hb : 12,8g/dl, VGM : 84,3fl, CCMH : 32,3 g/dl

-GB:19 750/mm<sup>3</sup> (hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire)

-PLQ : 553 000/mm<sup>3</sup>

- Ionogramme, fonction rénale et bilan hépatique : normaux
- CRP : 10 mg/l
- Sérologie VIH : négative
- Taux des protides à 69g/l
- Dosage des immunoglobulines :
  - IgG : 11,19 UI/L (normal)
  - IgA : 1,19 UI/L (normal)
  - IgM : 1,03 UI/L (normal)
- EPP : Albuminémie normale à 41,6g/L, associée à une élévation des alpha2globulines à 8,6 g/L et des alpha1globulines à un taux normal.
- Recherche de BK négative, IDR à la tuberculine négative
- Test de la sueur : chlorure sudoral à 92 mmol/l (franchement positif)
- Sur le plan radiologique :
- La radiographie thoracique a montré un syndrome bronchique (figure 22).



Figure 22 : Radiographie thoracique montrant un syndrome bronchique

- La TDM thoracique a montré des foyers de condensation pulmonaires rétractiles déterminant une DDB de type moniliforme. (figure 23)



Figure 23 : TDM thoracique montre des foyers de condensation pulmonaires rétractiles déterminant une DDB de type moniliforme

- TOGD : a été sans particularité.
- pH-métrie : RGO modéré ne pouvant pas expliquer sa symptomatologie.

#### Au total

Nourrisson de 7 mois, qui présentait depuis l'âge de 3 mois plusieurs épisodes de quintes de toux avec cyanose associés à une diarrhée liquidienne à raison de 4 à 5 selles par jour, évoluant dans un contexte d'apyrexie et de stagnation pondérale. La patiente a été admise dans notre service pour l'aggravation de sa symptomatologie notamment les accès de cyanose.

L'examen clinique trouvait un retard staturo-pondéral (-3DS pour le poids et -2DS pour la taille), un tirage intercostal et des râles sibilants et crépitants bilatéraux.

La radiographie thoracique a montré un syndrome bronchique. La TDM thoracique a montré des foyers de condensation pulmonaires rétractiles déterminant une DDB de type moniliforme. La pH-métrie montre un RGO modéré, et le test de la sueur montre un chlore sudoral élevé à 92mmol/L.

Le diagnostic de la mucoviscidose a été retenu.

La confirmation génétique était en cours.

#### Prise en charge thérapeutique

- Oxygénothérapie.
- Kinésithérapie respiratoire
- Macrolides
- Nébulisation de la  $\beta$ 2mimétiques.
- Corticothérapie
- Traitement antireflux (Dompéridone et IPP)

## Evolution

La patiente a bien évolué sous traitement.

La SaO<sub>2</sub> s'est améliorée progressivement, la patiente nécessitait de moins en moins de kinésithérapie respiratoire, avec sevrage de l'oxygénothérapie à J12 d'hospitalisation, et disparition des signes de lutte et des râles pulmonaires.

La patiente est mise sous antibiothérapie séquentielle (Amoxicilline-Acide clavulanique 10j/Macrolide 10j/Sulfaméthoxazole triméthoprime 10j).

## Evolution secondaire

La patiente a été réhospitalisée à 3 reprises pendant l'année 2010 :

Le 07/06/2010 pour dyspnée aigue

Le 28/07/2010 pour déshydratation aigue sur varicelle

Le 15/08/2010 pour déshydratation aigue sur infection urinaire à E. coli

Avec une bonne évolution sous traitement à chaque hospitalisation.

## 5- Observation 5

### Identité

Il s'agissait du nourrisson M.G., de sexe féminin, âgée de 11 mois, unique de sa famille, ses parents sont non consanguins, originaire de Taza et habitant à Elhajeb, sa vaccination était en cours (selon le PNI), et elle n'était pas mutualiste.

### Motif d'admission

La patiente a été admise au service le 24/08/2010 pour déshydratation et dénutrition sévère

### Antécédents

#### Antécédents personnels

- Grossesse suivie, menée à terme.
- Accouchement par voie basse, médicalisé.
- Bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Poids de naissance : 4 kg
- Allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 3 mois.
- Suivie depuis l'âge de 3 mois pour diarrhée liquidienne avec vomissements alimentaires post prandiaux précoces et une toux.
- Hospitalisée à 2 reprises pour déshydratation aigue :
  - La première à l'âge de 3 mois pour gastroentérite aigue au CHP d'Elhajeb.
  - La deuxième à l'âge de 10 mois pour infection urinaire à Meknès.
- Retard des acquisitions psychomotrices (maintien de la tête à l'âge de 6 mois, pas de position assise cet âge).

#### Antécédents familiaux

- Pas de consanguinité chez les parents.
- Pas de cas similaires dans la famille.

## Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remontait à 2 jours avant l'admission du patient, par l'installation d'un refus de tétées avec l'aggravation des vomissements et des diarrhées qui étaient devenues glaireuses sans autres signes associés.

Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'AEG.

## Examen clinique

### Examen général

- Nourrisson conscient
- Apyrétique
- Fontanelle antérieure : normotendue
- P : 4kg200 (-4DS)
- T : 61 cm (-4DS)
- Périmètre crânien : 41 cm (-3DS)
- FC : 108 bpm
- FR : 28cpm
- Plis de dénutrition

### Examen pleuro-pulmonaire

- Pas de déformation thoracique
- Thorax respirait normalement
- VV bien transmises
- Pas de râles à l'auscultation

### Examen cardio-vasculaire

- Pouls périphériques présents et symétriques
- Auscultation cardiaque sans anomalies

### Examen abdominal

- Abdomen souple, respirait normalement,
- pas de distension abdominale

- Pas de masse palpable
- Pas d'HSMG

Examen des organes génitaux externes : Sans particularité

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

#### Conclusion

Patiente âgée de 11 mois, suivie depuis l'âge de 3 mois pour diarrhées liquidiennes, avec vomissements alimentaires post prandiaux précoces et une toux, hospitalisée à deux reprises pour déshydratation aiguë ; la première à l'âge de 3 mois pour gastroentérite aiguë, et la deuxième à l'âge de 10 mois pour infection urinaire.

La patiente présentait 2 jours avant son admission un refus de tétée avec aggravation des vomissements et des diarrhées qui sont devenues glaireuses, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'AEG.

L'examen clinique trouvait : un retard staturo-pondéral (-4DS) et des plis de dénutrition.

#### Les diagnostics les plus probables

On était devant un tableau de dénutrition sévère, avec toux chronique, diarrhées et vomissements depuis l'âge de 3 mois, compliqués récemment d'une DHA à 15%.

- La DHA pouvait être secondaire à :
  - Pneumopathie
  - Infection urinaire
  - Infection à Rotavirus
  - Méningite
- La dénutrition pouvait être en rapport avec :
  - Mucoviscidose
  - Déficit immunitaire

- Allergie aux protéines de lait de vache.

#### Bilans

✓ Sur le plan biologique :

NFS :

- Hb : 12,1g/dl VGM : 75,1fl CCMH : 36,6g/dl

- PLQ: 629.103/mm<sup>3</sup>

- GB: 17570/mm<sup>3</sup> à prédominance PNN

CRP: 7 mg/l

Bilan hépatique:

- GOT: 26U/l

- GPT: 52U/l

- Albumine: 29,7g/l

- Protéines totales: 48g/l

Ionogramme complet :

- Urée : 0,08g/l

- Créatinine : 3 mg/l

- Glycémie : 0,96g/l

- Na<sup>+</sup> : 124mEq/l

- K<sup>+</sup> : 5,5mEq/l

- Ca<sup>++</sup> : 101mg/l

EPP : Profil qui montre une augmentation des alpha1 et alpha2globulines

Dosage des immunoglobulines :

IgE totales : 27,7 UI (normal)

Bilan infectieux :

- ECBU : négatif

- Rotavirus : négatif

Sérologie VIH : négative

Bilan de la maladie cœliaque :

- Ac anti-gliadines : négatifs
- Ac anti-transglutaminases : négatifs

Test de la sueur : chlore sudoral à 95mmol/l

L'étude génétique : en cours

✓ Sur le plan radiologique :

- Radiographie thoracique a montré un foyer pulmonaires retro-cardiaque (figure 24)

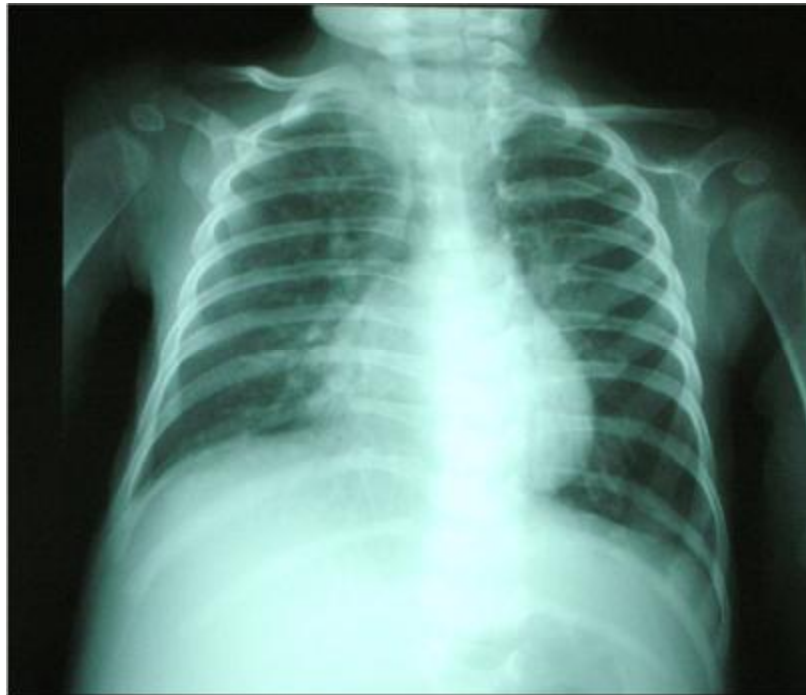


Figure 24 : Radiographie thoracique montrant un foyer pulmonaire retro-cardiaque

- Echographie abdominale : sans particularité.
- ✓ FOGD avec biopsie jéjunale : sans particularité

Au total

Patiente âgée de 11 mois, suivie depuis l'âge de 3 mois pour diarrhées liquidiennes, avec vomissements alimentaires post prandiaux précoces et une toux,

hospitalisée à deux reprises pour déshydratation aigue ; la première à l'âge de 3 mois pour gastroentérite aigue, et la deuxième à l'âge de 10 mois pour infection urinaire.

La patiente présentait 2 jours avant son admission un refus de tétées avec l'aggravation des vomissements et des diarrhées qui sont devenues glaireuses, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'AEG.

L'examen clinique trouvait : un retard staturo-pondéral (-4DS) et des plis de dénutrition.

La radiographie thoracique a montré des foyers pulmonaires retro-cardiaques, et le test de la sueur montre un chlore sudoral très élevé à 95mmol/l.

Le diagnostic de mucoviscidose a été retenu.

Sur le plan thérapeutique

L'enfant a été mis sous macrolides avec schéma d'hydratation, et kinésithérapie respiratoire avec bonne amélioration clinique.

La patiente est sortie au bout de 20 jours d'hospitalisation.

## II-Analyse des observations

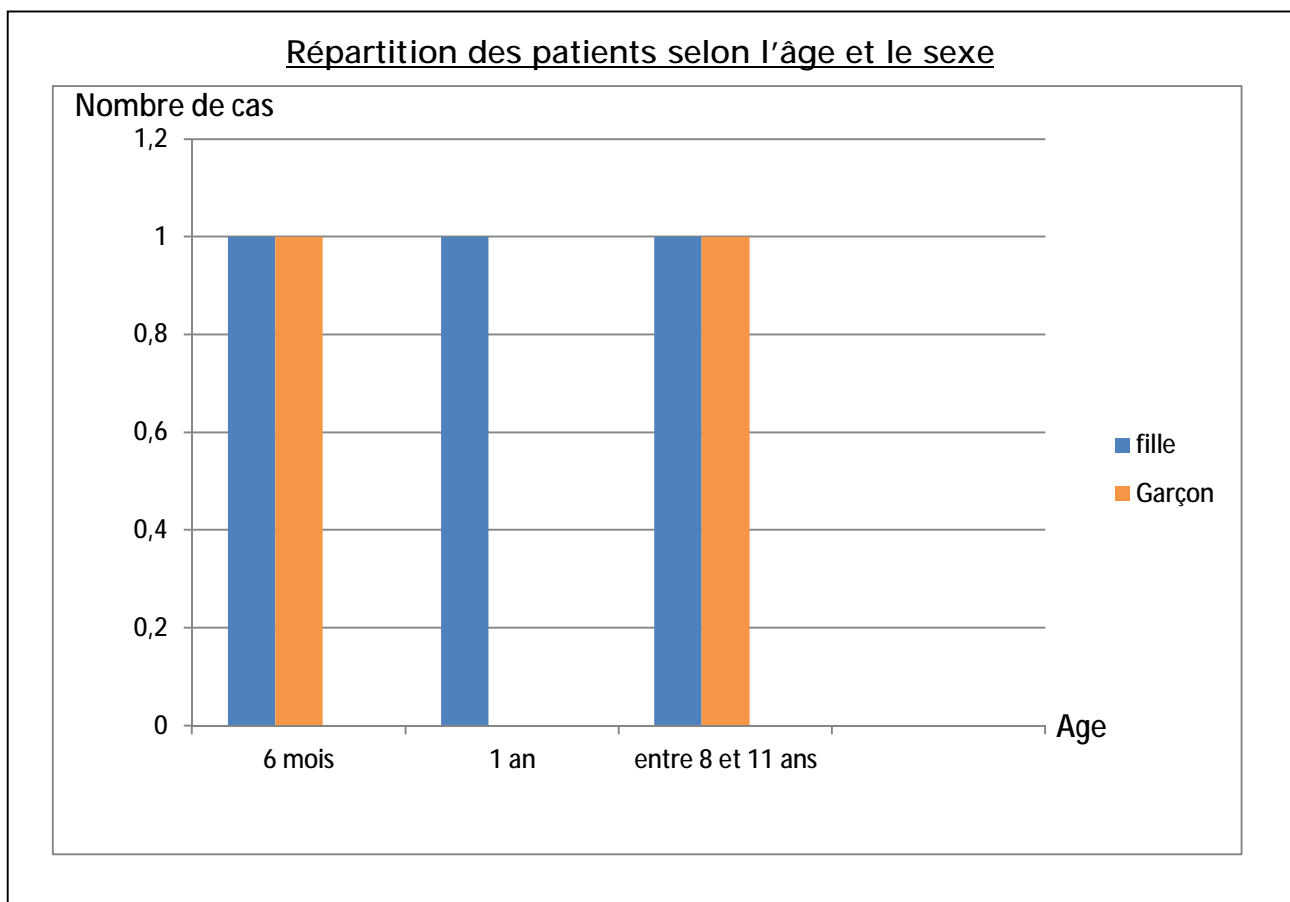
### 1-Données épidémiologiques

#### 1-1 l'Age

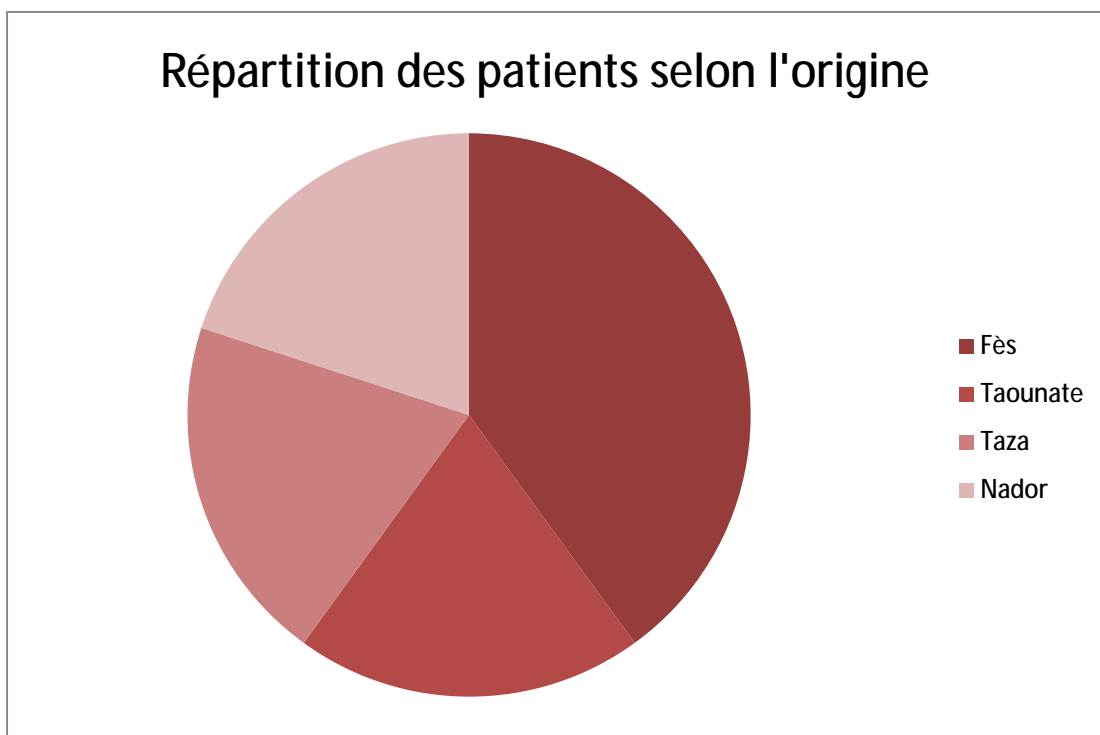
S'étend de 6 mois à 10 ans.

#### 1-2 Sexe

Le sexe ratio est de 2/3 avec 3 filles et 2 garçons.



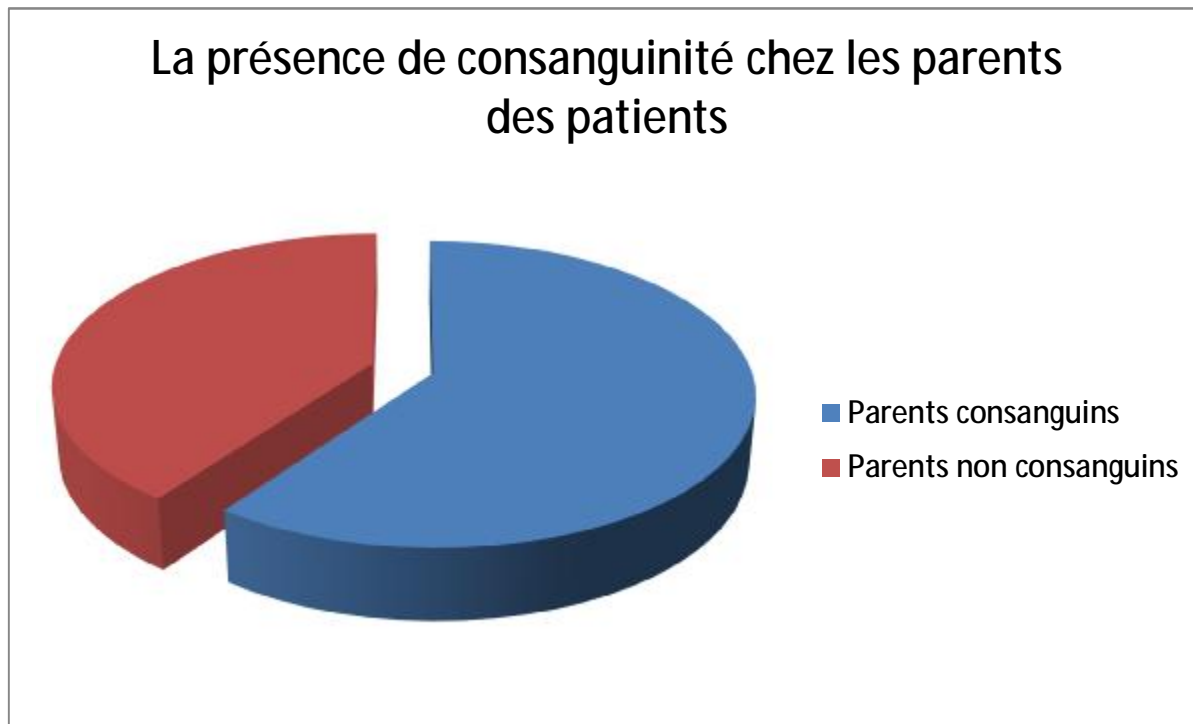
### 1-3 Origine



## 2- Antécédents

### 2-1 La consanguinité

3 patients ont des parents consanguins et les deux autres n'ont pas de notion de consanguinité.



### 2-2 Antécédents personnels

Tableau 3 : Fréquence des antécédents personnels

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	%
Vomissements	+	+	-	-	+	60%
Toux ou infections respiratoires à répétition	+	+	+	-	+	80%
Diarrhée	-	-	+	+	+	60%

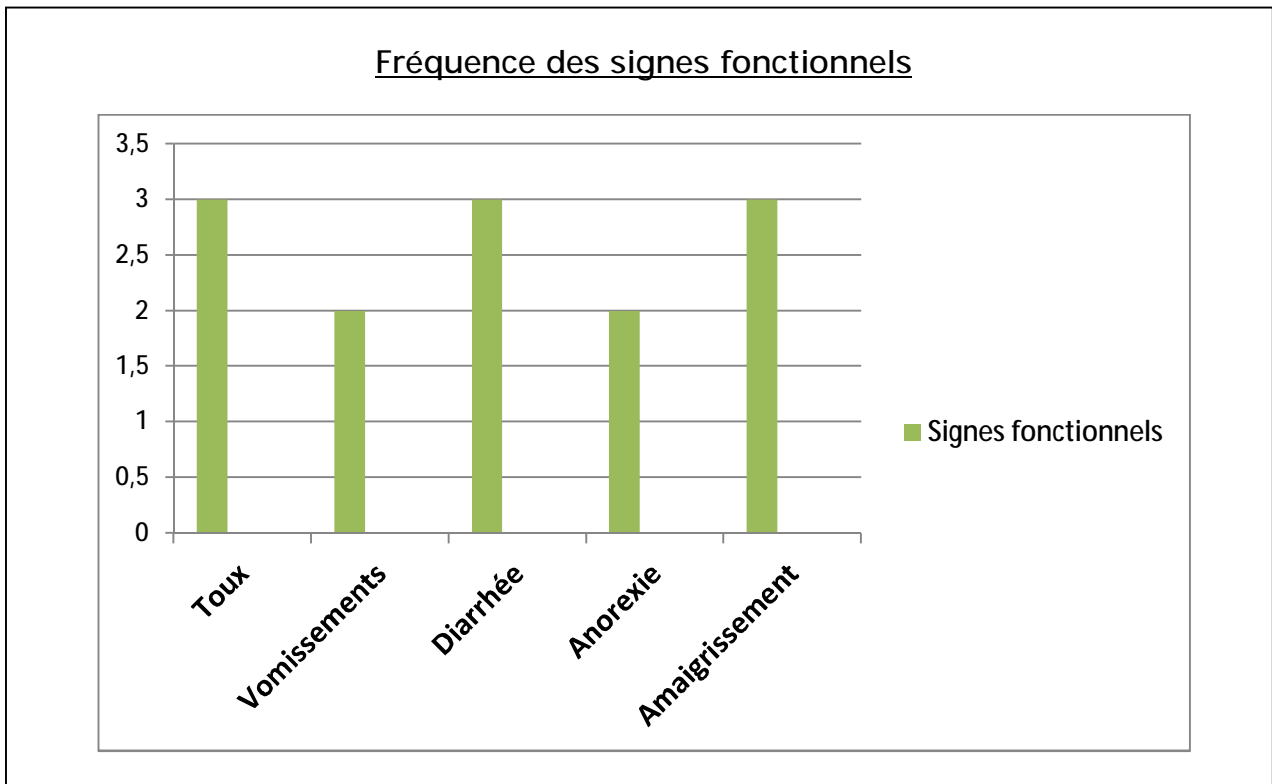
### 3- Signes cliniques

#### 3-1 Motif de consultation

4 patients ont consulté pour toux chronique.

Un patient a consulté pour dénutrition associée à un retard staturo-pondéral

#### 3-2 Les signes fonctionnels



Les signes fonctionnels sont dominés par la toux, la diarrhée et l'amaigrissement.

### 3-3 Signes généraux

Tableau 4 : Fréquence des signes généraux

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	%
Retard staturo-pondéral	-	+	+	+	+	80
Hippocratisme digital	+	-	+	-	-	40

### 3-4 Signes physiques

Sont surtout des signes respiratoires (signes de lutte, râles à l'auscultation pulmonaire).

## 4- Signes biologiques

### 4-1 Test de la sueur

Tableau 5 : Résultats du test de la sueur

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Test de la sueur	+	+	+	+	+
Valeur en mmol/L	96	83	90	92	96

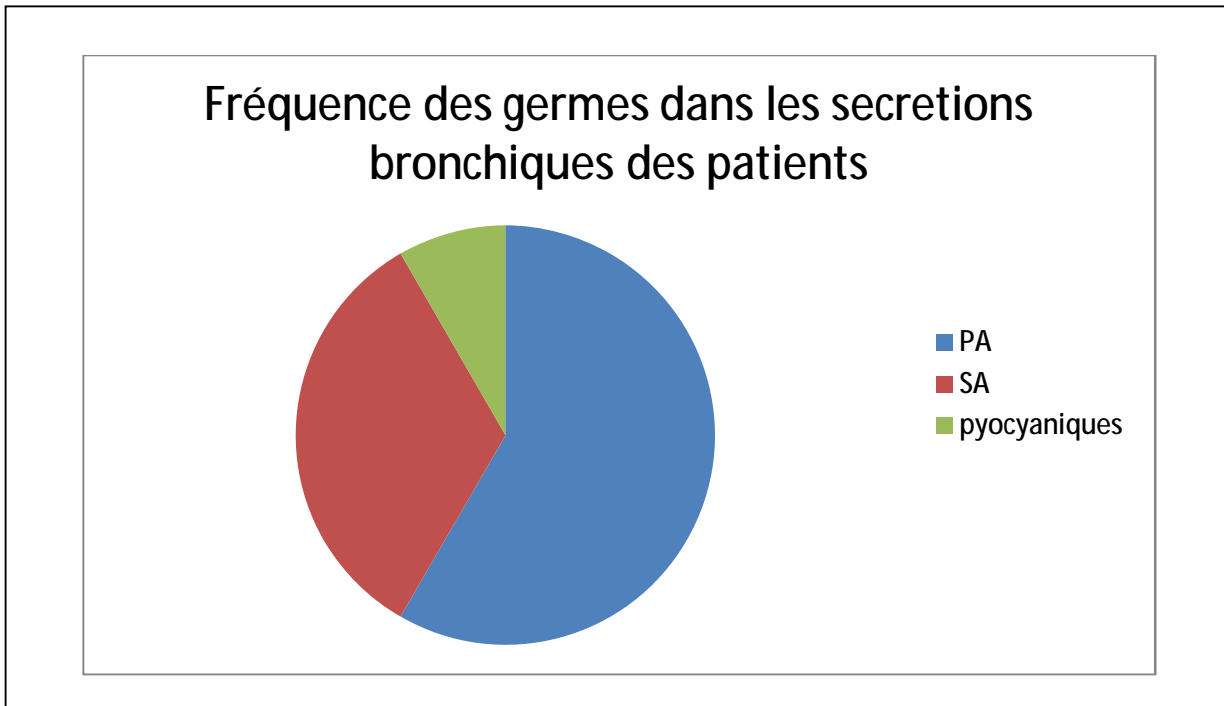
### 4-2 Etude génétique

L'étude génétique a été disponible uniquement pour le cas 2.

C'était une mutation  $\Delta F508$  à l'état homozygote.

### 4-3 La colonisation bactérienne

On a effectué des ECBC uniquement chez les 2 premiers cas.



### 5- Signes radiologiques

L'atteinte pulmonaire a été retrouvée chez tous les patients (sur radiographie et/ou TDM thoracique) et les signes radiologiques ont été polymorphes.

### 6- Délai et modalités du diagnostic

Tableau 6 : Modalités du diagnostic pour les cas étudiés

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Test de la sueur	+	+	+	+	+
Mutation du gène CFTR	?	+ ( $\Delta F508$ )	?	?	?

Tableau 7 : Délai du diagnostic

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic	11ans et 6 mois	7 mois	8ans	5 mois	8 mois et 15 jours

## 7- Traitement

Il se basait sur l'antibiothérapie pour les cas présentant une surinfection bronchique.

La kinésithérapie respiratoire était toujours de mise dans la prise en charge thérapeutique.

2 patients (cas 2 et cas 4 présentant une cyanose et détresse respiratoire) avaient recours à l'oxygénothérapie, la corticothérapie, et la nébulisation par  $\beta$ 2mimétiques.

Un traitement antireflux (Dompéridone et IPP) a été prescrit pour le cas 4 présentant un RGO modéré.

Les deux cas (cas 1 et cas 2) présentant des selles grasses (insuffisance pancréatique ?) ont été mis sous Extraits pancréatiques avec supplémentation en vitamine K.

## 8- Evolution

Sous traitement, l'évolution à cours terme était bonne pour les 5 cas.

L'évolution à long terme a été marquée par la répétition des infections respiratoires pour tout les cas, et la survenue d'insuffisance pancréatique chez les deux cas ; cas1 et cas2.

On a déploré un décès à l'âge de 12 ans (cas1).

# DISCUSSION

## 1-Epidémiologie

La mucoviscidose est considérée comme la plus commune des maladies génétiques autosomiques récessives dans les populations caucasiennes. [27,28]

C'est une maladie génétique grave longtemps considérée comme une maladie pédiatrique rapidement mortelle. Cependant, la moyenne de vie des patients atteints ayant augmenté ces dernières années elle affecte maintenant l'enfant comme l'adulte.

### Ø Incidence et prévalence

La mucoviscidose est décrite dans presque tous les groupes ethniques mais les caucasiens ont l'incidence la plus élevée alors que les sujets orientaux et les noirs américains et africains sont rarement atteints.

Tableau 8 : Données épidémiologiques d'après GIRODON-BOULANDET et coll. [29]

	Incidence à la naissance	Fréquence des hétérozygotes	Taux de détection des mutations fréquentes
Caucasiens	1/2500(1/1800 à1/3500)	1/25	70-90%
Moyen-Orient	1/4400	1/33	55%
Hispaniques	1/8500	1/46	58%
Noirs américains/ Africains	1/20000	1/70	65%
Asiatiques	1/32400	1/90	55%

On note qu'il y a des variations importantes selon les pays et /ou régions.

Les chiffres épidémiologiques sont mal connus pour l'Afrique de Nord. Au Maroc, l'épidémiologie de la mucoviscidose est mal documentée, probablement à cause du sous-diagnostic de la maladie et le manque d'études génétiques.

Néanmoins, une étude effectuée en 2007 par une équipe franco-marocaine a pu faire une estimation de la prévalence de la maladie [30]. On a effectué une étude préliminaire par le dépistage des individus sains marocains pour 32 mutations du gène CFTR. De la fréquence des mutations CF estimées obtenues sur cet échantillon, nous avons déterminé la fourchette probable de la prévalence des FC au Maroc.

On a testé des échantillons sanguins de 150 marocains sains pour les mutations CFTR fréquentes → Deux sujets étaient hétérozygotes pour  $\Delta F508$ .

Partir de nos résultats sur 150 individus marocains en bonne santé, basés sur une gamme de proportion d'allèles  $\Delta F508del$  de 30 à 56% [30] et un coefficient de consanguinité de 0,015[30], la prévalence de la mucoviscidose au Maroc se situerait entre 1 /1680 et 1/4150.

Bien que ces chiffres puissent être surestimés, probablement en raison d'un effet taille de l'échantillon, ils suggèrent que la population marocaine est à risque pour les FC et les troubles liés à la protéine CFTR et indiquent que la prévalence du FC pourrait être de l'ordre de celle observée dans les populations européennes.

Dans notre étude, on a pu faire le diagnostic de 5 cas de mucoviscidose parmi l'ensemble des enfants qui ont consulté au service de pédiatrie au CHU Hassan II de Fès, durant une durée de 4ans et 6 mois. Le diagnostic était suspecté essentiellement sur la présence d'infections respiratoires à répétition associée à une diarrhée chronique avec un retard staturo-pondéral.

#### Ø Influence de la population d'origine :

En France et dans la majeure partie des pays du nord de l'Europe, la fréquence varie de une naissance pour 2000 à une pour 3500. [31]

La moyenne nationale en France est de une naissance sur 3600 ce qui correspond à un taux de porteurs sains (porteurs de mutations donc hétérozygotes) dans la population de un sur 30[27] .Cela concernerait 5000 à 6000 patients dont 3220 recensées dans le registre de l'observatoire national de la mucoviscidose et suivis dans des centres de soins spécialisés.

L'incidence dans la population française serait de 200 nouveaux cas par an.

Cependant il y a une variabilité entre les régions avec en Bretagne et Normandie une fréquence d'une naissance pour 2500(de 1/2630 de 1970 à1999 [32]) et également des incidences variables dans les départements de ces 2 régions.

Concernant la cause de cette plus grande fréquence, de nombreuses hypothèses ont été émises pour expliquer une plus forte incidence de la mucoviscidose dans certaines régions : une fertilité augmentée des porteurs sains de la mucoviscidose ou encore des avantages apportés par l'hétérozygotie, ainsi que des facteurs démographiques et sociaux.

En Bretagne, par exemple, la population relativement homogène n'a subi que peu de mélanges dans le temps et les mariages consanguins y auraient été fréquents. Une des hypothèses les plus probables serait certains avantages qu'apporterait l'hétérozygotie en terme de résistance accrue. En effet le fonctionnement anormal des canaux chlorures pourrait augmenter la résistance contre les toxines bactériennes impliquées dans la diarrhée :BAXTER P.S et coll.[33] ont proposé l'hypothèse que les hétérozygotes seraient protégés contre une déperdition hydrique et saline excessive au cours des diarrhées par entérotoxine.Les travaux de GABRIEL S.E. en 1994[34] ont permis de montrer que des souris hétérozygotes pour le gène CF présenteraient moins de diarrhée que des souris normales après une exposition à des toxines cholériques.

En effet, dans notre série la consanguinité chez les parents des patients était présente dans 60% des cas.

#### Ø L'âge :

Il est variable, la maladie peut être diagnostiquée dès la naissance par un iléus méconial, ou même chez le fœtus dès le deuxième trimestre par une hyperéchogénicité intestinale pouvant être associée à des images de dilatation intestinale évocatrices d'une obstruction digestive, ou à une absence de la vésicule biliaire. Le diagnostic peut être affirmé tardivement pendant l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. [29]

Dans la présente étude, le diagnostic a été confirmé chez 3 nourrissons avant l'âge de 1an et les 2 autres enfants avaient respectivement 8 et 11 ans au moment du diagnostic.

#### Ø Le sexe

La mucoviscidose affecte autant les garçons que les filles, cependant on note une légère prédominance masculine de la maladie à l'âge adulte. [29]

## 2-Manifestations cliniques et paraclinique de la mucoviscidose

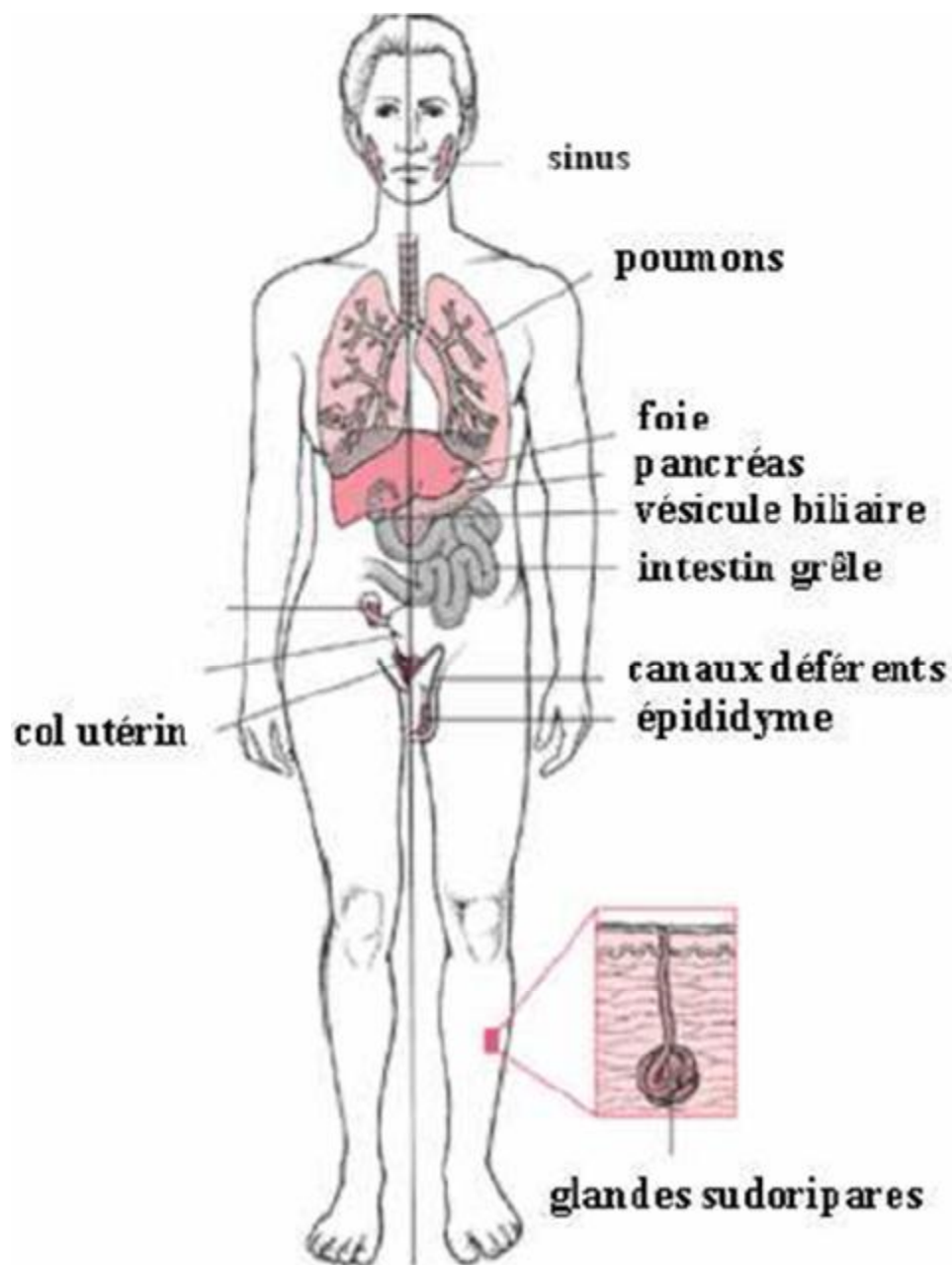


Figure25 : La mucoviscidose, une maladie polyviscérale

## a-Manifestations respiratoires

L'atteinte respiratoire domine le tableau clinique, et conditionne la morbi-mortalité .Elle est responsable de plus des deux tiers des décès.

Elle se manifeste souvent dans l'enfance, dans plus de 80 % des cas au cours de la première année de vie [35].

Les manifestations respiratoires sont constants dans le tableau clinique des patients de notre étude : 80% des patients avaient des antécédents respiratoires et ont consulté pour cela, 60% avaient des signes fonctionnels respiratoires et 80% présentaient des signes physiques de l'appareil respiratoire au moment du diagnostic.

Même lors du suivi de ces patients, l'atteinte respiratoire était dominante.

### a-1-Signes cliniques

#### a-1-1 Chez le nouveau-né et le nourrisson

La grande fréquence des infections virales communautaires à cet âge rend difficile l'attribution de symptômes non spécifiques à la mucoviscidose. Les bronchites et bronchiolites retrouvées chez les enfants atteints de mucoviscidose diffèrent peu cliniquement de celles observées chez les enfants sains ou présentant des pathologies mineures d'adaptation. Seul le caractère récidivant (présent chez tout les patients de notre étude) ou une sévérité particulière et l'association a d'autres symptômes évocateurs de mucoviscidose peuvent attirer l'attention et faire évoquer le diagnostic.

Les signes rencontrés à cet âge peuvent être une toux rebelle, volontiers spasmodique et survenant en quintes, une respiration sifflante associée à des signes cliniques d'hyperréactivité bronchique (sibilance et toux déclenchés par l'inhalation d'air froid, l'hyperventilation lors de l'énervement ou des efforts...), un encombrement bronchique, signes qu'on retrouve dans notre série. La révélation du

diagnostic de mucoviscidose par la présence de tels symptômes bronchiques est encore actuellement possible mais a diminué et diminuera encore de façon évidente avec la généralisation du dépistage néonatal.

En revanche, la survenue de ces symptômes se retrouve chez une grande majorité de nourrissons dépistés (80 %) dès l'âge de 12 mois [36].

L'un des principaux problèmes posés à cet âge est celui de la prévention des infections respiratoires communautaires virales qui peuvent se compliquer de surinfections bactériennes. Il a été montré en particulier le caractère saisonnier des primo-infections à PA probablement secondaires à des infections virales préexistantes [37]. (Le caractère saisonnier de la primo-infection à PA a été aussi présent dans notre série, ceci a été confirmé par la survenue en période hivernale ou automnale). La morbidité des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) dans la mucoviscidose est majorée par l'état pathologique préexistant qui augmente l'obstruction bronchique et le risque de troubles de ventilation (atélectasies). Dans la majorité des cas, un traitement ambulatoire est possible mais les hospitalisations sur ce terrain à risque accru sont fréquentes. Ceci justifie également des mesures préventives en période épidémique (évitement des collectivités de nourrissons, restriction de visites de sujets malades, hygiène, lavage des mains...). Il n'existe pas actuellement de recommandation pour une prévention des bronchiolites à VRS par injection d'immunoglobulines spécifiques (Palivizumab) bien que des arguments incitent à cette pratique. De même, la grippe peut être à l'origine d'une atteinte broncho-pulmonaire source de surinfection bactérienne et conduire à une aggravation de la maladie. Sa prévention par la vaccination est recommandée pour les patients atteints de mucoviscidose dès l'âge de six mois, et un traitement par Oseltamivir (Tamiflu®) se justifie en cas de symptômes grippaux débutants ou de contagion.

Dans la majorité des cas, la pathologie respiratoire du nourrisson reste relativement modérée et peu différente de celles d'autres nourrissons non mucoviscidosiques. La prévention de l'engorgement bronchique par la kinésithérapie respiratoire de drainage est indispensable à un rythme variable selon l'état clinique de l'enfant, de quotidien à 3 à 5 séances hebdomadaires. Cependant, il arrive que certains nourrissons présentent déjà précocement des lésions bronchiques et parenchymateuses sévères, sans que leurs mutations génétiques actuellement identifiées et sans que leur environnement diffère des autres nourrissons encore asymptomatiques. L'intervention de gènes modificateurs, indépendants du gène CFTR, explique probablement la variabilité phénotypique observée [38].

#### a-1-2 Evolution clinique

Chez le jeune enfant, l'atteinte respiratoire peut être peu ou asymptomatique alors qu'une colonisation chronique bactérienne et que des lésions parenchymateuses sont parfois déjà évoluées. L'évolution de la pathologie respiratoire sera surveillée sur des critères cliniques, bactériologiques, radiologiques et fonctionnels. Des scores cliniques sont établis afin de standardiser la réévaluation des patients. Le plus utilisé est le score de Shwachman-Kulczycki (tableau 13) qui intègre des données cliniques respiratoires, nutritionnelles et radiologiques; il est bien adapté à l'enfant mais reste moins chez l'adulte.

De façon très variable et encore actuellement peu prévisible, les symptômes respiratoires vont évoluer par poussées successives au cours des années. Ces poussées sont liées à des infections broncho-pulmonaires dues aux germes usuels communautaires mais surtout à *Haemophilus influenzae*, SA et PA. C'était le cas pour les 2 patients (G.H. et M.E.) qu'on a suivi dans notre formation sur une longue durée. (Les autres patients n'ont été diagnostiqués que récemment). L'infection chronique à PA constitue le problème infectieux principal et marque le plus souvent

un tournant évolutif péjoratif de la maladie. Certaines souches dites << mucoïde >> se développent au sein de micro-colonies entourées d'une matrice exopolysaccharidique (slime). Ce caractère mucoïde est pratiquement spécifique de l'infection. L'incidence des souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de la maladie respiratoire [39]. Il est probable que le slime augmente l'adhésion des bactéries aux structures contaminées et gêne la pénétration des antibiotiques. D'autres germes moins fréquents sont également pathogènes: *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus* ou les mycobactéries atypiques (*M. abscessus* et *M. avium* complex le plus souvent en France). Si la valeur prédictive négative des prélèvements de gorge a été démontrée depuis longtemps, leur valeur prédictive positive faible oblige à confirmer les résultats par une expectoration obtenue au cours d'une séance de kinésithérapie respiratoire. Parfois, lorsque l'état clinique le justifie, une endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire permet seule d'isoler le pathogène.

Les poussées se manifestent cliniquement par une augmentation de la toux et des expectorations spontanées ou induites par le drainage bronchique actif. Les sécrétions bronchiques sont alors souvent plus épaisses et purulentes. Parfois s'y associent une diminution de la tolérance à l'effort, une dyspnée, une asthénie, une diminution de l'appétit ou une perte de poids, plus rarement de la fièvre. L'auscultation est souvent pauvre mais peut aussi trouver des râles bronchiques diffus et/ou des crépitants. Les sibilants sont plus rares et parfois liés à une obstruction bronchique par des sécrétions épaisses. Ils disparaissent alors après une séance de drainage bronchique. Ils peuvent également exister en cas d'asthme associé. Les dilatations des bronches se traduisent à l'auscultation par des craquements caractéristiques. Ces signes auscultatoires sont souvent discrets, surtout chez le nourrisson et le jeune enfant. Chaque poussée d'exacerbation s'accompagne d'une dégradation respiratoire parfois non réversible. Leur répétition

doit faire rechercher une non compliance aux traitements, des foyers infectieux chroniques sinusiens mal soignés, une insuffisance de drainage bronchique, une recherche de germes multi résistants.

La connaissance de la flore bactérienne présente dans les expectorations, ou à défaut dans le pharynx du patient, est primordiale pour le choix de la stratégie thérapeutique. Elle est également importante pour prévenir les risques de transmission croisée entre les patients dans les centres de soins ou les cabinets de kinésithérapeutes. Une recherche bactériologique et fongique est effectuée de façon systématique tous les 3 mois et en cas d'exacerbation, ce qui permet d'adapter l'antibiothérapie. L'identification précoce d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* est indispensable pour mettre en place une thérapeutique adaptée dans l'objectif de retarder l'installation d'une colonisation chronique à ce germe. Chose qui n'a pas été faite pour les 3 derniers cas de notre série.

Lorsque le tableau clinique n'est pas complet, des examens complémentaires permettent de diagnostiquer de façon précoce les poussées: on considère généralement qu'une diminution de plus de 10% du VEMS lors de la spirométrie, chez un enfant fournissant des valeurs reproductibles, est significative.

Cet examen permet d'anticiper une dégradation clinique plus importante et de décider des mesures thérapeutiques nécessaires.

La réalisation d'une imagerie n'est pas systématique lors de chaque poussée mais permet de rechercher des modifications par rapport aux clichés précédents. La radiographie pulmonaire est souvent suffisante mais le scanner thoracique est utile du fait de sa précision et des arguments orientant parfois vers un pathogène plutôt qu'un autre.

Progressivement apparaissent un hippocratisme digital (figure 26) parfois dès l'âge de 5 ans ; ce signe était présent chez 40% des patients de notre série, il

s'agissait des deux malades diagnostiqués tardivement l'un à l'âge de 8 ans et l'autre à 10 ans.

Une dystrophie thoracique peut apparaître (figure 27). Le thorax est non compliant, distendu, déformé en carène par la projection antérieure du sternum et une cyphose dorsale avec un enroulement des épaules.



Figure26 : hippocratismes digital



Figure27: Dystrophie thoracique

La répétition des poussées infectieuses et l' inflammation chronique des bronches conduisent à l' insuffisance respiratoire sur le long terme, parfois associée à une HTAP (retrouvée chez le patient M.E.) et une insuffisance cardiaque droite. Le parenchyme pulmonaire situé en aval des bronches détruites n'est plus ventilé et ne participe plus à l'hématose. De larges plages de condensation alternent avec des zones emphysémateuses liées au piégeage de l' air. L' insuffisance respiratoire chronique se traduit par une dyspnée d'effort, une cyanose périphérique; des céphalées matinales, des troubles du sommeil et de l' humeur apparaissent en cas d'hypercapnie. Elle constitue 9 fois sur 10 la principale cause de décès dans la mucoviscidose. Il survient le plus souvent lors d'une poussée d'insuffisance respiratoire et d'insuffisance cardiaque. Afin d'éviter cette issue fatale, les patients bénéficieront d'une oxygénothérapie d'une durée de 18 heures par jour au minimum si la SaO<sub>2</sub> est inférieure à 90 % pendant plus de 10 % du temps d'enregistrement ou si la gazométrie montre une hypoxémie < 55 mmHg au repos (ou < 60 mmHg s'il existe une HTAP [40]. Le recours à la ventilation non invasive répond également à des critères de dégradation sévère de la fonction respiratoire et en particulier de l' apparition d'une hypercapnie mais aussi de façon plus précoce sur des critères de qualité de vie, de fréquence respiratoire et de la mesure de la SaO<sub>2</sub> nocturne [41]. Une hypoxémie inférieure à 55 mmHg ou une hypercapnie supérieure à 50 mmHg témoignent d'un risque de décès dans les deux ans de plus de 50 % et sont une indication à la transplantation bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire qui est proposée en fonction de critères cliniques de rapidité d'évolution et de critères fonctionnels (VEMS < 30 % surtout si sa diminution n'est pas stabilisée).

### a.2-complications

En dehors de cette évolution qui s'aggrave lentement, des complications concernant l'appareil respiratoire peuvent survenir.

### a.2.1- Les hémoptysies

Sont fréquentes lorsque la maladie évolue (chez 15 % des adultes), surtout au stade d'insuffisance respiratoire chronique. Il faut les différencier des épistaxis qui surviennent également volontiers chez des patients dont la muqueuse nasale est inflammatoire. Elles restent souvent de volume modéré lorsqu'il s'agit d'un saignement provenant de l'érosion de la muqueuse bronchique inflammatoire irritée par une poussée infectieuse ou d'une dilatation bronchique remaniée et fragile; l'évolution immédiate est favorable spontanément. Mais elles peuvent être parfois plus abondantes, faisant craindre une lésion artériolaire bronchique voire une aspergillose invasive.

Il peut arriver qu'un patient décédé dans un tableau hémorragique cataclysmique. En cas de survenue d'une hémoptysie importante, le risque de récurrence engage le pronostic vital. Une embolisation guidée par l'artériographie est alors parfois nécessaire [42].

Dans notre série, le cas 1(G.H.) a présenté des hémoptysies 2 ans après la confirmation du diagnostic (un mois avant son décès).

### a.2.2- Les pneumothorax

Résultent généralement de la mise sous pression de bulles emphysémateuses proches de la plèvre. Leur diagnostic peut être difficile lorsqu'ils sont incomplets, des adhérences pouvant maintenir ponctuellement le poumon à la paroi. La douleur thoracique est parfois difficile à différencier d'une douleur musculaire liée à un effort de toux majoré. L'auscultation retrouve généralement une diminution du murmure vésiculaire du côté pathologique. La résolution de l'épanchement gazeux est parfois spontanée, obtenue par le repos strict mais cette évolution est plus rare que pour les pneumothorax idiopathiques compte tenu du caractère pathologique du poumon.

Les pneumothorax sont rares chez l'enfant de moins de 10 ans mais surviennent chez 5 à 18 % des adultes, en récidivant dans 50 % des cas. Des études ont évalué le risque de décès après survenue d'un pneumothorax spontané comme étant majoré de façon très significative. Environ la moitié des patients ayant présenté une telle complication décédaient il y a quelques années dans les 2 années qui suivaient cette complication [43]. L'amélioration de la prise en charge globale des patients et les progrès dans les résultats des greffes pulmonaires rendent moins inquiétant la survenue d'un pneumothorax [42-44].

Des pneumothorax iatrogènes peuvent également se voir lors de la pose de chambres implantables ou cathéters centraux jugulaires ou sous-claviers et n'ont bien entendu pas le même caractère pronostic péjoratif.

#### a.2.3- Les abcès pulmonaires et les pleurésies purulentes

Rares, ils doivent faire rechercher des germes moins habituels en plus de ceux dont le patient est habituellement porteur.

#### a.2.4- L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

C'est une complication reconnue de la mucoviscidose, avec une fréquence évaluée de 0,6 à 15 % [45]. Elle est souvent de diagnostic difficile, les signes cliniques de la mucoviscidose pouvant être superposables à ceux de l'ABPA. On l'évoque devant une détérioration inexplicée ou résistante au traitement antibiotique, accompagnée de l'apparition de sibilants. Des stigmates biologiques, radiologiques et fonctionnels ainsi que l'efficacité d'un traitement associant généralement une corticothérapie à des antifongiques confirment le diagnostic [46]. L'aspergillose invasive, quoique rare, est souvent fatale [43]. En dehors de l'*Aspergillus*, d'autres champignons peuvent être retrouvés dans l'arbre aérien.

### a.2.5-Le reflux gastro-œsophagien

Il est fréquent, chez plus de 20 % des adultes. Son origine est multifactoriel (surdistension thoracique, élévation répétée de la pression abdominale lors de la toux, mauvais état nutritionnel) et peut aggraver l'évolution de la bronchopathie, outre les difficultés alimentaires par vomissements et œsophagite. Son traitement est avant tout médical (règles hygiéno-diététiques, épaississants, antiH2).

### a.2.6- l' hyperréactivité bronchique

Elle est également présente chez plus de 20 % des patients. Les altérations épithéliales secondaires à l'infection chronique favorisent la sensibilisation progressive aux pneumallergènes inhales mais la fréquence de l'asthme associée à la mucoviscidose reste difficile à apprécier.

### a.2.7- La contamination bronchique par Burkholderia cepacia

Elle est responsable d'infections sévères. Ce bacille gram négatif opportuniste peut conduire à une dégradation pulmonaire rapide ou à un, <<syndrome cepacia>> associant une septicémie au tableau pulmonaire souvent létal: des 9 genomovars du complexe cepacia, B.cepacia (genomovars III) est le plus fréquemment associé avec le syndrome cepacia [44]. En fonction de critères de virulence non encore totalement élucidés, la contamination par B. cepacia peut à l'inverse rester intermittente ou peu symptomatique [43].

## a.3-Signes radiologiques

### a.3-1 Radiographie thoracique

Les signes radiologiques sont souvent précoces mais également non spécifiques. Ils associent à des degrés divers :

- ✓ Une distension pulmonaire, bien visible en particulier chez le nourrisson sur les clichés de profil par l'augmentation de l'espace clair rétro sternal et rétro cardiaque.

Ce signe est bien visible sur la figure 19 du cas 2 (M.E.).

- ✓ Un syndrome bronchique : épaissement péri bronchique, images en « rails », en « canon de fusil », impaction mucoïde ; la localisation aux lobes supérieurs est évocatrice.

Le syndrome bronchique a été retrouvé chez le cas 3 (I.M.) sur la figure 22

- ✓ Des DDB tantôt kystiques, tantôt pleines.
- ✓ Des atélectasies lobaire ou segmentaires, d'abord réversibles puis fixées et sièges de bronchectasies.

L'atteinte radiologique (radiographie du thorax) peut être évaluée par le score de Brasfield [47] (tableau9).

Tableau9 : Score de Brasfield

Signe	Définition radiologique	Points
Piégeage de l'air	Distension pulmonaire	0, 1, 2, 3, 4
Opacités linéaires	Syndrome bronchique	0, 1, 2, 3, 4
Dilatations des bronches	Lésions nodulaires >0,5 cm	0, 1, 2, 3, 4
Lésions étendues	Atélectasies, foyer	0, 3, 5
Aspect général	Impression d'atteinte sévère	0, 1, 2, 3, 4, 5

Les points sont attribués selon le score suivant :

0 : absent, puis sévérité croissante de 1 à 5 pour les items 1, 2,3 et 5.

Pour l'item « lésions étendues », 3 caractérise une atélectasie lobaire ou segmentaire multiples atélectasies.

Pour l'item « aspect général », 5 caractérise une cardiomégalie ou pneumothorax.

La réalisation de clichés thoraciques à intervalles réguliers (6 mois) permet de suivre l'évolution des patients sur le long terme.

Le calcul du score de Brasfield [47] sur chacun de ces clichés est utilisé pour apprécier l'évolutivité de la maladie.



Figure 28 : Radiographie thoracique chez un patient à un stade évolué de la maladie

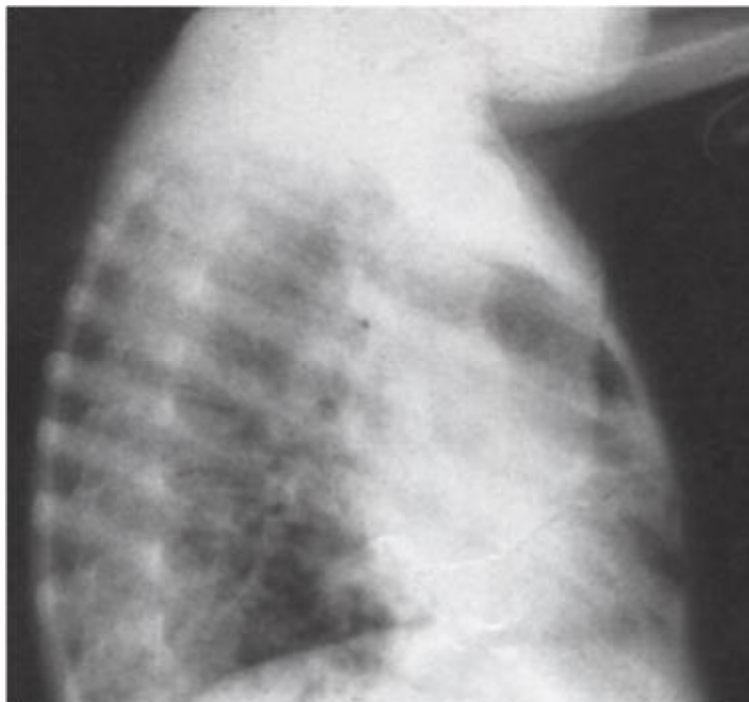


Figure 29 : Radiographie thoracique de profil chez le même patient. On remarque la cyphose dorsale



Figure 30 : Radiographie pulmonaire montrant un trouble de ventilation avec atélectasie au lobe supérieur droit

### a.3-2 TDM thoracique

Le scanner thoracique joue un rôle majeur dans la détection des modifications structurales de l'appareil broncho-pulmonaire et apparaît dans certaines situations plus approprié que les explorations fonctionnelles respiratoires. La tomодensitométrie précise le type et la distribution des différentes images bronchiques, bronchiolaires ou parenchymateuses [48,49]

Les données de la littérature suggèrent que la tomодensitométrie thoracique pourrait être plus performante que la simple radiographie pulmonaire pour juger de l'évolution de l'atteinte architecturale du poumon [50]. D'autres travaux semblent montrer que les remaniements structurels surviennent très tôt dans la vie de l'enfant et peuvent être visibles sur le scanner alors que les paramètres fonctionnels des EFR sont encore normaux [51,52]

### Sémiologie

✓ Broncheectasies .L'apparition de broncheectasies est un paramètre déterminant. (Figure 33).

Dans notre série, on a trouvé des DDB de type moniliforme chez le cas 4 (I.M.) (figure 23).

✓ Impactions mucoïdes et bronchocèles. Figure 31 et 32

✓ Epaissement des parois bronchiques. Figure 34 et 35

✓ Condensations alvéolaires

✓ Atélectasies

✓ Distension thoracique

✓ Emphysème

✓ Trappage

✓ Adénopathies

Atteinte préférentielle des lobes supérieurs et des segments postérieurs.

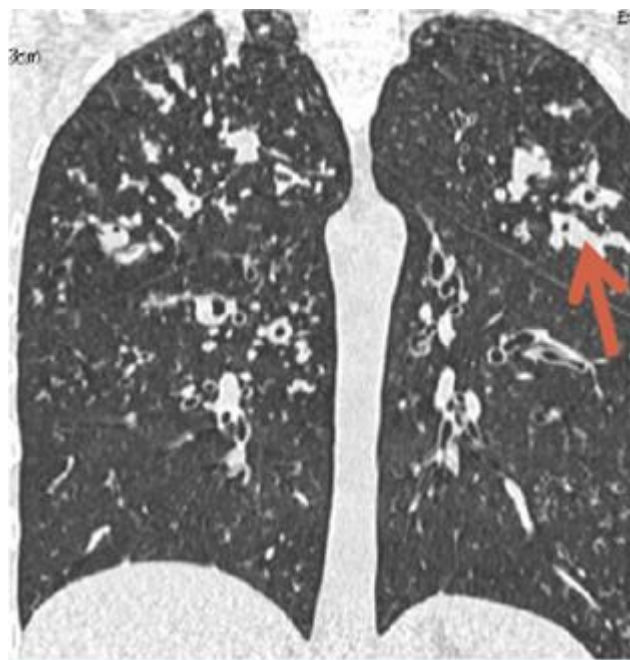
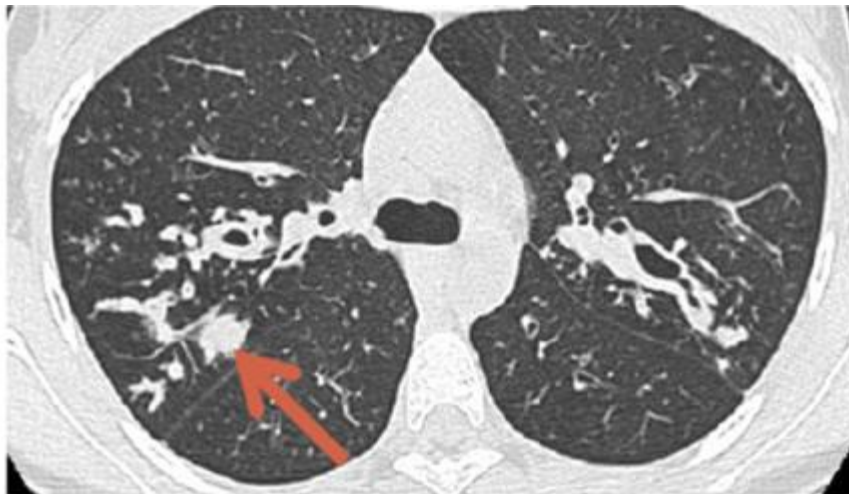


Figure 31 et 32 : Impactions mucoïdes et bronchocèles

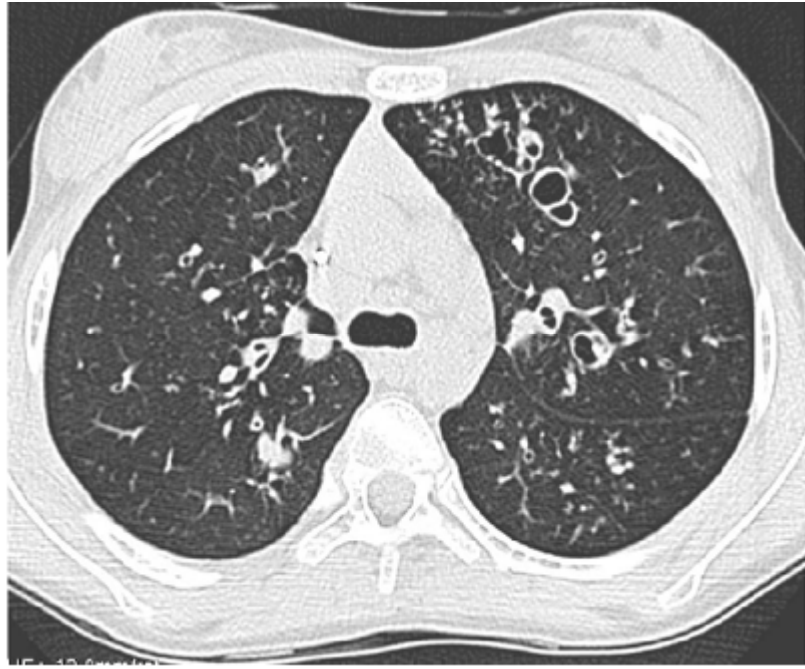


Figure 33 : bronchiectasies

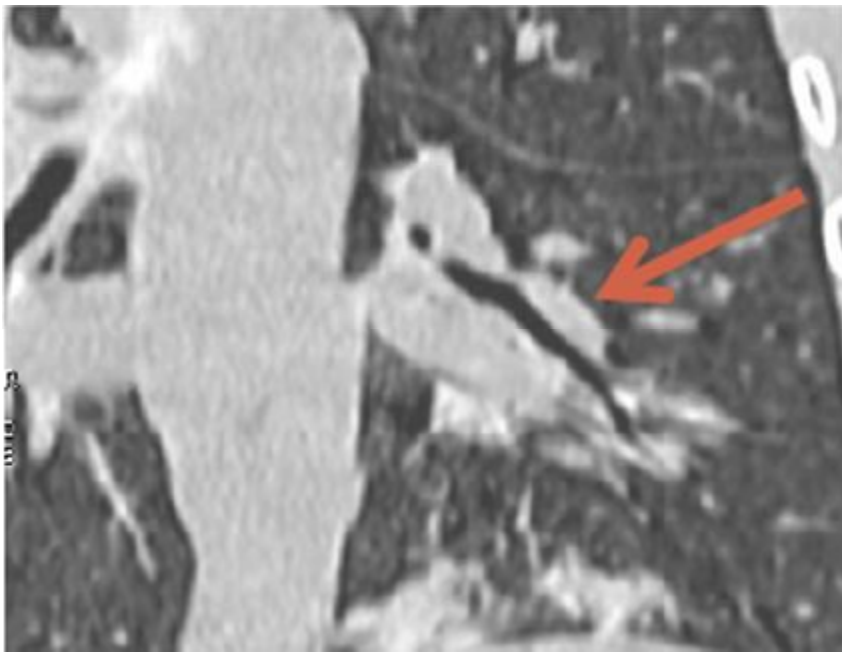
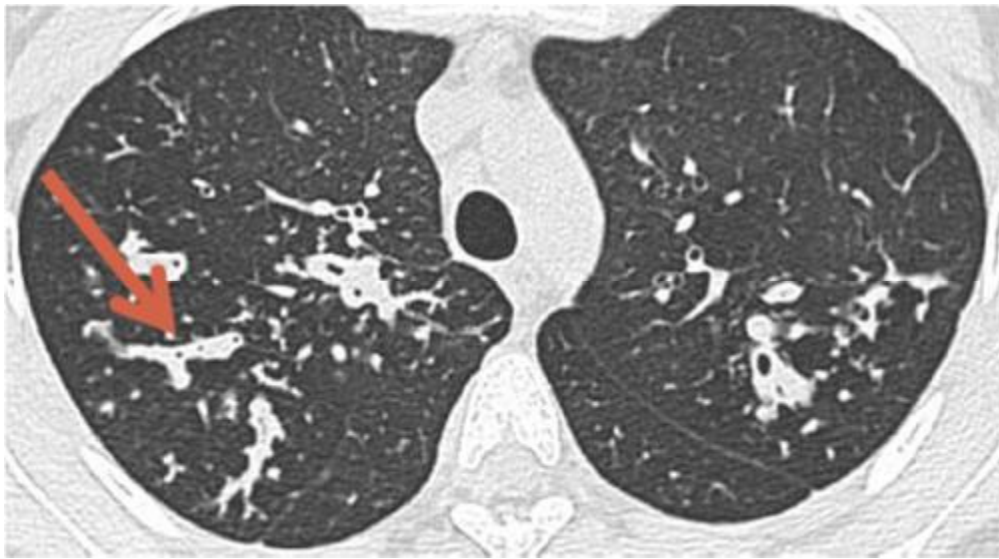


Figure 34 et 35 : Epaissement des parois bronchiques

### Le scanner haute résolution

Le scanner haute résolution, outil d'évaluation morphologique, fournit des renseignements complémentaires à ceux des explorations fonctionnelles respiratoires. Les appareils actuels équipés de plusieurs barrettes assurent une qualité d'image optimale en un temps d'acquisition très court au prix d'une irradiation réduite. La rétention aérienne précède l'épaississement des parois bronchiques et les broncheectasies [53,54].

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la réalisation de scanners en volume contrôlé, c'est-à-dire à des niveaux de ventilation se rapprochant le plus possible de l'expiration ou de l'inspiration maximales, améliore la sensibilité, mais cela nécessite une sédation et une organisation qui n'est pas partout disponible. Dans ces conditions, le phénomène de trappage est plus net sur les clichés en expiration, les broncheectasies sont mieux visualisées sur ceux en inspiration.

Cette technique a montré des anomalies chez 46 des 57 nourrissons d'une cohorte de 3,6 mois d'âge médian, plusieurs étant cliniquement asymptomatiques [54].

#### a-4-Exploration fonctionnelle respiratoire [35]

Les explorations fonctionnelles respiratoires spécifiques ont permis de mieux comprendre la dynamique de l'installation des lésions et leurs conséquences. Elles ne sont pas toujours faciles à mettre en œuvre en routine. Les premières études (réalisées chez des nourrissons de plus de 7 mois) ont montré une augmentation de la ventilation-minute, une diminution des débits aériens maximaux et une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle témoin d'une surdistension pulmonaire [55]. Ces perturbations étaient précoces et identifiables dès la fin du 6ème mois chez des enfants dont la fonction pulmonaire était auparavant comparable à celle des témoins [56]. Dans les études longitudinales les anomalies persistent (phénomène de tracking) malgré la prise en charge médicale. De la même

manière, l'altération de l'indice de clairance pulmonaire traduisant l'inhomogénéité de la ventilation témoigne de l'obstruction précoce des voies aériennes de petit calibre [57].

#### a-5-La gazométrie artérielle [35]

Réalisée au repos et à l'effort, elle permet de mieux juger le retentissement pulmonaire de la maladie. L'hypoxie et la désaturation oxyhémoglobinique surviennent dans un premier temps lors des poussées de la maladie, puis au repos et durant le jour. L'apparition d'hypercapnie revêt une signification pronostique péjorative.

Malheureusement et malgré leurs intérêts dans l'évaluation de l'état de santé respiratoire des patients, aucun cas dans notre série n'a bénéficié d'une exploration fonctionnelle respiratoire (à noter que l'âge des patients ne permettait pas sauf pour le cas1 et le cas2), ni de gazométrie artérielle.

#### a-6-Aspect microbiologique

Les manifestations infectieuses sont à l'origine de la surinfection broncho-pulmonaire qui est un problème majeur de la mucoviscidose car elle est caractérisée par des exacerbations aiguës intercurrentes provoquant une détérioration progressive des fonctions respiratoires.

Elles sont causées essentiellement par trois germes que l'on retrouve lors de l'examen bactériologique de l'expectoration :

- SA
- HI
- PA

Dans notre série les germes qui ont été trouvés sur les ECBC étaient le PA dans plus de 80% des examens bactériologiques pratiqués, le SA dans 50% et les pyocyaniques dans 10%.

A noter aussi que quand le SA est retrouvé sur un ECBC il était toujours en association avec le PA.

N.B. Seuls les 2 cas : cas 1 et cas 2 ont bénéficié d'étude des sécrétions bronchiques.

La colonisation de l'arbre bronchique chacun d'eux évolue avec l'âge du patient. En effet, avant l'âge de 5 ans, le premier germe isolé est le SA alors que l'infection à PA est en général plus tardive (après 10 ans) : dans 11%des cas, on le retrouve entre 0et 5ans, dans 22,7%entre 6et 10 ans, dans 40,1%entre 11et 17ans, dans 58% entre 18 et 24 ans et dans 73,6% entre 25 et34 ans, et chez plus de 40% des adultes PA reste associé SA [58].

L'infection à PA marque un tournant évolutif de la maladie, signant l'aggravation de la maladie et nécessitant une surveillance bactériologique particulière à la recherche de l'apparition d'une résistance aux antibiotiques.

D'autres germes peuvent être isolés avec une fréquence variable, tels que :

- Burkholderia cepacia : sa colonisation est souvent postérieure à celle de PA, il est considéré comme un germe hautement transmissible essentiellement par contamination directe de patients à patients nécessitant l'isolement des patients colonisée. La gravité de l'infection à Burkholderia cepacia dépend de la virulence de la souche et de la gravité de l'atteinte pulmonaire au moment de la colonisation. [58,59]
- Xanthomonas(Stenotrophomonas) maltophilia
- Legionella pneumophila
- Aspergillus fumigatus : il peut provoquer une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) qui est une forme de réaction pulmonaire

allergique entraînant des symptômes semblables à ceux de l'asthme. Le diagnostic est tout de même difficile car les symptômes ressemblent beaucoup à ceux de la mucoviscidose.

- Candida.
- Mycobactéries.
- Virus.

#### a.6.1 - Infection à Staphylococcus aureus

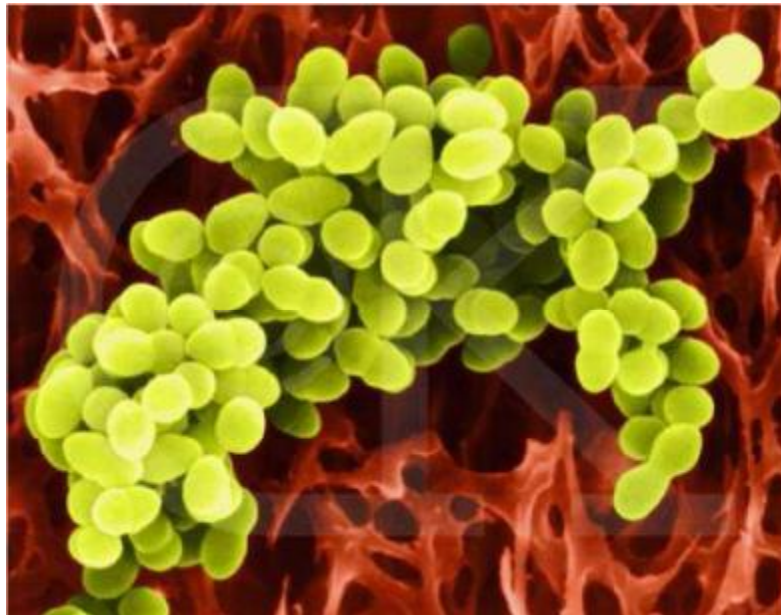


Figure 36 : Staphylococcus aureus

Avant les progrès de l'antibiothérapie, il était responsable du décès en bas âge des patients et était considéré comme la première cause de mortalité des enfants atteints de la mucoviscidose.

Actuellement il est sensible à de nombreux antibiotiques, malgré l'apparition de souches résistantes à la méthiciline, qui ne semblent cependant pas influencer l'évolution de la maladie et qui sont éradiquées par d'autres alternatives thérapeutiques.

Il est possible de faire une antibioprophylaxie anti-staphylococcique pour éradiquer *Staphylococcus aureus*. Cependant, certaines études ont montré que cette antibioprophylaxie favoriserait une colonisation plus précoce par PA [59-61].

#### a.6.2- L'infection à *Haemophilus influenzae*

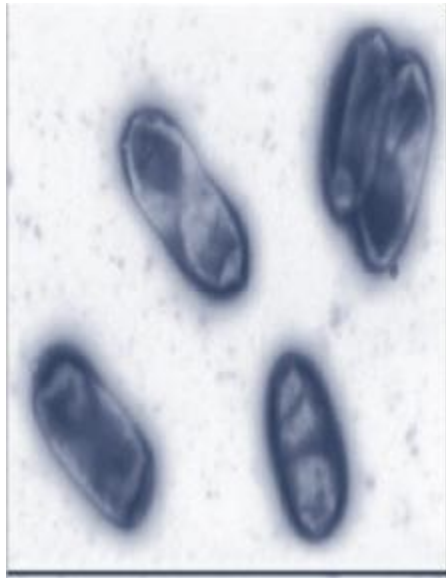


Figure 37 : *Haemophilus influenzae*

Il est isolé chez les très jeunes enfants mais est très rarement responsable d'une colonisation chronique contrairement à SA et PA.

### a.6.3- L'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

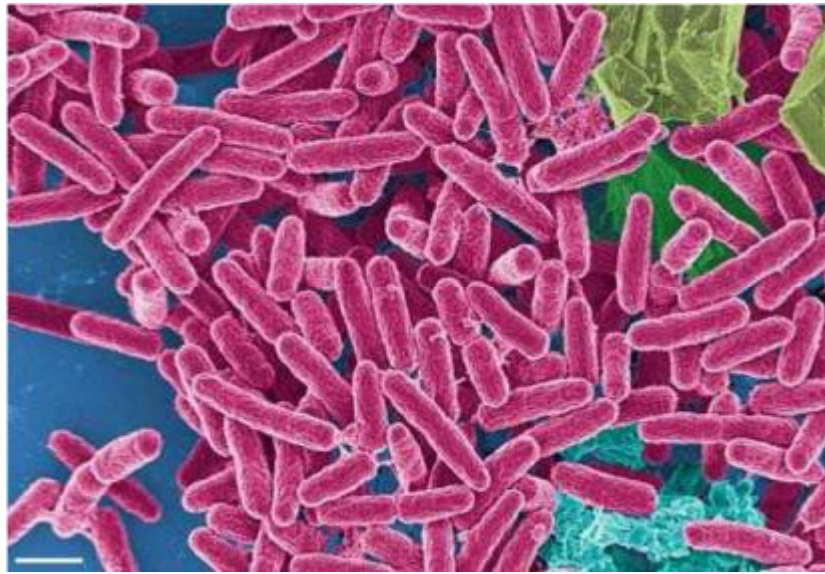


Figure 38 : *Pseudomonas aeruginosa*

Le PA, bacille à Gram négatif, appelé aussi bacille pyocyanique, est un agent pathogène opportuniste responsable d'infections nosocomiales et communautaires. Cette bactérie ubiquitaire se développe dans un environnement humide sous la forme de micro colonies entourées d'exopolysaccharides. Il produit un pigment bleu, la pyocyanine, ou vert (le pyoverdine) pour certaines souches typiques. Il est peu virulent pour l'individu sain mais peut devenir pathogène en cas d'altération des mécanismes de défense.

Le PA présente une résistance naturelle à de nombreuses familles d'antibiotiques : aminopénicillines ; inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération. De plus il développe des résistances acquises [62-65].

Il semble que la colonisation par PA commence au niveau de la cavité buccale et des voies aériennes supérieures (les voies nasales) par des souches non mucoides : c'est la primo colonisation [58].

La primo colonisation correspond à l'isolement pour la 1<sup>ère</sup> fois de *P.aeruginosa* dans l'expectoration. Elle a lieu souvent vers 6-10 ans et fait intervenir des mécanismes d'adhésion bactérienne. Puis vient la colonisation trachéobronchique intermittente par ces souches non mucoïdes de PA [66].

Enfin se fait le passage à la colonisation chronique grâce à une adaptation phénotypique de la bactérie à l'hôte. Il se développe en effet des souches mucoïdes qui sont capables de produire de grandes quantités d'exo polysaccharides notamment des alginates. Ces derniers entourent les micro colonies de PA formant ainsi un bio film (le slime), empêchant ainsi la phagocytose par les PNN, la réponse immunitaire et la pénétration des antibiotiques [67].

L'incidence de ces souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de la maladie respiratoire, et elles sont à l'origine d'une altération plus rapide du tissu pulmonaire.

L'infection chronique à PA est définie par l'association de 2 choses [58,66] :

- L'isolement de PA à un taux  $>10^6$  germes/ml lors de trois ECBC successifs, significatifs, et sur une période de 6 mois.
- 2 arcs de précipitines anti-pyocyaniques dans le sérum (dosage d'anticorps anti PA par immunoélectrophorèse bidimensionnelle). Ces anticorps non protecteurs forment des complexes immuns antigène-anticorps, ce qui majore la réaction inflammatoire au niveau bronchique.

Tableau10 : Signes de surinfection pulmonaire [35]

Signes fonctionnels respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- majoration de la toux</li> <li>- modification de l'aspect et /ou du volume des crachats</li> <li>- diminution de la tolérance à l'exercice,</li> <li>- augmentation de dyspnée</li> </ul>
Examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation de la fréquence respiratoire</li> <li>- modification de l'auscultation pulmonaire habituelle</li> <li>- altération de l'état général : anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre</li> <li>- signes de lutte respiratoire : tirage sus sternal, sus claviculaire et intercostal</li> </ul>
Signes biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperleucocytose</li> <li>- augmentation de la CRP</li> </ul>
Signes radiologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation des opacités bronchiques</li> <li>- foyer pulmonaire</li> </ul>
Exploration fonctionnelle et gazométrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution de la CVF et du VEMS</li> <li>- aggravation de l'hypoxémie et de l'hypercapnie</li> </ul>

## b-Manifestations digestives

### b.1) Atteinte pancréatique

La mucoviscidose s'accompagne dans près de 90 % des cas d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) secondairement associée à une insuffisance pancréatique endocrine qui évolue vers le diabète [68].

Non traitée, elle se manifeste par des douleurs abdominales et une stéatorrhée. Le dosage de l'élastase pancréatique fécale est bien corrélé à l'atteinte pancréatique, effondré en cas d'insuffisance pancréatique exocrine. L'étude du débit fécal des graisses et de leur coefficient d'absorption chiffre l'importance de la maldigestion lipidique. Cette dernière, peut entraîner un déficit calorique, une carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles E, A, D, K.

Parallèlement, un défaut d'amylase pancréatique est responsable d'une maldigestion de l'amidon, aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue.

Des poussées de pancréatite aiguë sont possibles, essentiellement chez les patients insuffisants pancréatiques.

L'évolution à long terme des cas 1 et cas 2 de notre série a été marquée par l'installation d'une insuffisance pancréatique pour laquelle les patients ont été mis sous extraits pancréatiques avec amélioration transitoire des signes digestives.

#### b.2) Atteinte hépatobiliaire [18,20]

La cirrhose est présente chez 2 à 5% des malades. Une hépatomégalie isolée peut être un motif de découverte de la maladie. La lésion hépatique la plus souvent observée est une stéatose. La cirrhose est de type biliaire focale. Elle se complique le plus souvent d'hypertension portale avec varices œsophagiennes, et très tardivement d'insuffisance hépatocellulaire. Un ictère rétionnel par boue biliaire peut être révélateur de la maladie néonatale. La vésicule biliaire est fréquemment atrophique. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, des lithiases peuvent être observées, elles sont le plus souvent asymptomatiques.

#### b.3) Atteinte intestinale [35]

L'iléus méconial néonatal révèle la maladie dans 15% des cas.

Une constipation est parfois associée à un prolapsus rectal, fréquent chez le petit enfant au moment de l'apprentissage de la propreté. Il faut systématiquement rechercher un surdosage en extraits pancréatiques.

#### b.4) Reflux gastro-œsophagien [20]

Le RGO est présent chez 40% des nourrissons. Il est lié à la distension pulmonaire et aux modifications du gradient de pression abdomino-thoracique (toux, kinésithérapie). La symptomatologie clinique est inconstante. La pH-métrie de longue durée paraît l'examen le plus sensible et le plus spécifique.

Dans notre étude, le cas 4 (I.M.), nourrisson de 7 mois présentait un RGO modéré objectivé à la pH-métrie de 24heures.

#### b.5) Dénutrition et retard staturo-pondéral [20]

L'insuffisance nutritionnelle et le retard staturo-pondéral sont constants à un stade évolué de la maladie. Ils résultent de la conjonction de :

- Perte énergétiques par maldigestion des graisses (hypolipidémie avec diminution des triglycérides et du cholestérol et carences en acides gras essentiels) et des vitamines liposolubles (A, E, D et K), créatorrhée excessive et perte des sels biliaires.
- Majoration du métabolisme du fait de l'infection chronique et de dépenses énergétiques basales élevées, même en dehors de toute maladie respiratoire (de l'ordre de 120% des valeurs prévues pour l'âge et le sexe).
- Défaut d'apport du à de multiples causes : vomissements répétés associés à la toux, RGO avec œsophagite, encombrement respiratoire chronique, douleur abdominale et facteurs psychologiques dus à une anxiété, voire une dépression, fréquente chez ces patients.

L'installation d'une dénutrition augmente le risque de détérioration de la fonction pulmonaire, notamment par altération de la capacité fonctionnelle des muscles respiratoire, en particulier le diaphragme.

Le retard staturo-pondéral était présent chez 80% des patients de notre série au moment du diagnostic, il était parfois très profond allant même jusqu'à -4DS pour le poids et la taille (cas 5).

## b.6) Maladie de Crohn et mucoviscidose [69]

La littérature rapporte un risque de maladie de Crohn 17 fois plus élevée chez les patients CF en comparaison avec la population pédiatrique normale. Cette prédisposition s'intégrerait dans le cadre de conflits immunologiques.

## c-Autres manifestations

### c.1- Le diabète insulino-dépendant

Il est la conséquence de l'extension de la fibrose pancréatiques aux ilots de Langerhans, et donc de la disparition de la sécrétion d'insuline mais il est également provoqué par une série de facteurs tels que : la malnutrition, les surinfections, l'anomalie du transit intestinal e le dysfonctionnement hépatique [70].

Sa prévalence augmente avec l'âge. Elle est inférieure à 10 % avant l'âge de 10 ans, e égale à 30 % à 30 ans et supérieure à 40 % au-delà, l'âge moyen de survenue étant de 20 ans. Du fait de l'augmentation de la durée de vie des patients atteints de mucoviscidose, on observe actuellement une augmentation de l'incidence du diabète associé à cette maladie [71].

La survenue d'un diabète chez ces patients est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Le taux de survie à 30 ans est de 60 % chez les patients non diabétiques et seulement de 25 % chez les patients diabétiques. Le statut nutritionnel et la fonction pulmonaire se dégradent 2 à 4 ans avant le diagnostic de diabète [72,73].

De nombreuses études ont montré que l'hyperglycémie favorisait les infections pulmonaires [74,75] et que la fonction pulmonaire était diminuée chez les patients diabétiques non traités. Chez les patients transplantés du poumon diabétiques, on observait une augmentation des syndromes bronchiques obstructifs et du taux de rejets aigus [76]

Enfin, comme pour les autres formes de diabète, la durée et l'importance de l'hyperglycémie sont déterminantes pour l'apparition des complications micro-vasculaires. Ainsi, une prévalence élevée de la rétinopathie diabétique a récemment été rapportée dans cette population [77,78].

La méthode actuellement recommandée pour le dépistage des anomalies du métabolisme glucidique chez les enfants atteints de mucoviscidose avec IPE est une HGPO annuelle à partir de 10 ans.

L'évaluation de l'équilibre glycémique pourrait être améliorée par la réalisation d'un holter glycémique [79], mais la justification de cette méthode de dépistage n'est pas encore validée.

#### c.2-Les manifestations ostéo-articulaires [18]

La prévalence des arthropathies est estimée à environ 10%. L'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique associe un hippocratisme digital, des douleurs osseuses ou articulaires des os longs et une périostose radiologique. Des arthrites non spécifiques sont possibles pour lesquelles un mécanisme immunologique par complexes immuns est évoqué. Une arthropathie secondaire à la prise de fluoroquinolones doit être éliminée [80].

On observe fréquemment une ostéopénie chez l'adolescent atteint de mucoviscidose. Le gain en masse osseuse insuffisant chez l'adolescent est multifactoriel. La dégradation nutritionnelle, un taux bas de 25-(OH) vitamine D, la diminution de l'activité physique, l'hypogonadisme, la prescription de corticoïdes et certains facteurs métaboliques comme l'acidose respiratoire et l'excès de cytokines ostéolytiques du fait de l'infection chronique rentrent notamment en compte.

L'ostéoporose se voit de plus en plus avec l'augmentation de l'espérance de vie.

### c.3-L'atteinte ORL [18]

Très fréquente, elle se traduit par deux manifestations : l'infection rhino sinusienne chronique et la polypose nasosinusienne (40% des cas) avec sinusite chronique. Chez l'enfant, la polypose nasosinusienne est associée à une mucoviscidose dans 30% des cas. L'endoscopie des fosses nasales et le scanner des sinus permettent actuellement un diagnostic plus précoce et plus précis des lésions rhino sinusiennes.

### c.4-Les manifestations allergiques [81]

Elles sont fréquentes, ce qui pose problème lors de l'administration des antibiotiques, avec un risque accru d'allergies aux  $\beta$ -lactamines.

### c.5-La déshydratation aigue [20]

Complicant un syndrome de perte de sel sudorale à l'occasion d'un coup de chaleur ou d'une hyperthermie. La forme œdémateuse avec hypo protidémie et anémie est l'apanage du nourrisson.

Le cas 4 (le nourrisson I.M.) de notre étude a présenté 2 épisodes de DHA à l'âge de 10 et 11 mois, la première sur varicelle et la deuxième sur infection urinaire.

### c.6-Les myocardopathies non obstructives [82]

Elles peuvent révéler la maladie. Elles semblent d'origine métabolique et peuvent être responsables de mort subite lors de la première enfance. Plus tardivement, elles sont le résultat de l'hypoxie chronique.

### c.7-L'atteinte du tractus génital

La puberté est retardée dans les deux sexes. La plupart des hommes atteints de la maladie présentent une stérilité liée à une atrésie des canaux déférents provoquant une azoospermie ou à une atteinte des vésicules séminales et de la prostate.

Chez la femme, la fertilité est diminuée en raison d'une anomalie de viscosité de la glaire cervicale (qui est plus épaisse) mais également du fait des perturbations nutritionnelles et de l'état respiratoire. Les grossesses sont toutefois possibles mais elles nécessitent une très grande surveillance notamment de la fonction respiratoire.

### 3-Le diagnostic de la mucoviscidose

Le premier test décrit pour diagnostiquer la mucoviscidose est le test de la sueur proposé par DI SANT'AGNESE en 1953[10] et mis au point par GIBSON ET COOKE en 1959 [11]. Il montre une concentration élevée d'ions chlorure et sodium dans la sueur et, jusqu'à la découverte du gène, il représentait le seul critère majeur de diagnostic. Cependant, publications critiquent la fiabilité de ce test.

En effet, dans certaines mucoviscidoses, le test de la sueur peut être normal dans les premiers mois de vie et se révéler pathologique 10 ans après.

Toutefois, il n'y a pas de remise en cause de ce test, il reste l'examen de première intention pour le diagnostic de mucoviscidose, il doit par contre être suivi d'examen complémentaires [83].

Actuellement, on sait qu'il existe 3 formes de mucoviscidose :

- La forme classique associant un syndrome clinique à un test de la sueur positif et à l'existence de deux mutations sur la protéine CFTR. Elle est caractérisée par l'association de manifestations respiratoires chroniques à une insuffisance pancréatique et un retard de croissance.
- Les formes atypiques, de révélation souvent tardive, représentant 20% des mucoviscidoses pour lesquelles un seul organe est touché et où le test de la sueur est considéré comme intermédiaire.
- Les variantes de la maladie représentant 2 à 3%.

Les données 1999 de l'Observatoire National de la Mucoviscidose estiment l'âge moyen au moment du diagnostic à 30 mois : la mucoviscidose est

diagnostiquée dans 70% des cas avant l'âge de un an, dans 86%des cas avant l'âge de 5 ans, dans 7% des cas à 10 ans et pour 3% des cas à l'âge adulte [84].

Plusieurs conditions sont nécessaires pour faire le diagnostic de la mucoviscidose : ce sont les critères validés par la Conférence de Consensus de la CFF (Cystic Fibrosis foundation) rapportés par ROSENTEIN B.[85].

✓ L'une des conditions suivantes :

-un signe clinique évocateur

-un cas dans la fratrie

-un test de dépistage néonatal positif (trypsine immunoréactive augmentée)

✓ Associée à un test démontrant la présence d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR :

- Deux tests de la sueur positifs

- Présence de deux mutations du gène CFTR

- Différence de potentiel transépithélial (DDP) nasal positive

## a- Les symptômes cliniques

Ils sont représentés dans le tableau ci-dessous [85].

Tableau11 : Caractéristiques cliniques de la mucoviscidose- Critères validés par la Conférence de Consensus de la CFF (Cystic Fibrosis Foundation) [85]

### 1-Atteinte respiratoire chronique

- a. Infection : colonisation chronique par des agents pathogènes typiques : SA, HI, PA et Burkholderia cepacia
- b. bronchite chronique : toux, expectoration mucopurulente
- c. Anomalies de la radiographie pulmonaire à type de bronchectasies, atélectasies, infiltrats, emphysème
- d. obstruction des voies aériennes caractérisées par un sifflement et une dyspnée expiratoire
- e. polypose nasosinusienne ; anomalies radiologiques ou tomodensitométriques des sinus
- f. hippocratisme digital

### 2-Atteinte digestive et troubles nutritionnels

- a. intestins : iléus méconial (15%), obstruction intestinale distale, prolapsus rectal
- b. pancréas : insuffisance pancréatique exocrine (85%) (douleurs abdominales, stéatorrhée), pancréatite chronique
- c. foie : hépatopathie chronique à type de cirrhose biliaire focale ou multi lobulaire (clinique ou histologique)
- d. retard de croissance, avec hypo protidémie, complications d'une carence en vitamines liposolubles

3-syndrome de perte de sel : sensibilité accrue à la déshydratation, alcalose métabolique

## b- Le test de la sueur

Le test de la sueur constitue l'examen clé pour le diagnostic de la mucoviscidose. Ses indications sont multiples (tableau 11). Les progrès de la génétique ne l'ont pas remis en question, car il s'agit d'un des examens les plus sensibles en médecine. Il consiste à mesurer les concentrations en chlorures dans la sueur.

### ▼ Résultats

On exige classiquement, pour que le diagnostic soit fiable, un poids minimal de sueur de 100 mg, et la confirmation par deux tests positifs en méthode de référence.

Les résultats obtenus par la méthode de Gibson et Cooke ou la méthode Exsudose sont exprimés en milliéquivalents (mEq) de chlorure par litre de sueur. La valeur-seuil de 60mEq/L de chlorure semble permettre une distinction extrêmement précise et fiable des sujets atteints ou non de mucoviscidose. L'évaluation sur plus de 30 000 patients du test de Gibson et Cooke a montré une sensibilité de 98%, une spécificité de 83% et une valeur prédictive positive de 99,5%[84]. Les valeurs usuelles du test de la sueur se situent au dessous de 40 à 60 mEq/L de chlorure, le test de la sueur doit être répété et la discussion diagnostique doit s'aider d'arguments cliniques et génétiques. Pour le nourrisson, certains proposent un seuil diagnostique plus bas à 40mEq/L (moyenne des sujets hétérozygotes + trois écarts types) [86].

### -Faux positifs

Les faux positifs sont le plus souvent liés à des erreurs techniques. Il peut s'agir également de situations pathologiques entraînant une élévation de la concentration sudorale en chlorure de sodium (tableau 12). Il est recommandé de faire le test en dehors de toute pathologie œdémateuse, d'hypoalbuminémie et de toute prise médicamenteuse [87].

L'obtention de quantité de sueur insuffisante est la principale cause des tests de la sueur faussement négatifs chez l'enfant de moins de 6 semaines. Pendant le premier mois de vie, le diagnostic de mucoviscidose s'appuie d'avantage sur le dosage de la trypsine immunoréactive dans le sang (valeur seuil supérieur à 900ng/ml). Compte tenu d'un fort pourcentage de faux positifs pour ce dosage, on préconise actuellement un diagnostic en deux temps : dosage de la trypsine immunoréactive, puis pour les prélèvements positifs et /ou s'il existe un fort doute diagnostique, recherche des mutations en biologie moléculaire.

#### -Faux négatifs

Les faux négatifs concernant 1à2% des patients présentant une authentique mucoviscidose (deux mutations pathogènes). Il s'agit le plus souvent d'une forme clinique atypique : atteinte pulmonaire modérée, atteinte pancréatique exocrine chronique ou récidivante isolée, atrésie bilatérale des canaux déférents, polypose majeure nasale isolée, forme rigoureusement asymptomatique.

Quelques mutations ont été identifiées en association avec des valeurs de chlore sudoral basses ou intermédiaires [88]. Ceci a été caractérisé notamment pour R117H, certaines mutations de splicing comme 3120G→A, 875+1G→C, la mutation intronique 3849+10kbC→T et des mutations de classe 5.

Tableau12: Les causes des élévations du chlore sudoral

Mucoviscidose

Maladies respiratoires aiguës

- diphtérie
- épiglottite
- pneumopathie virale

Pneumopathies chroniques

- compression trachéale chronique
- Corps étranger intra-bronchique
- dysplasie bronchopulmonaire
- déficit en alpha-1-antitrypsine

Pseudo-hypo-aldostéronisme

Hypoparathyroïdie familiale

Panhypopituitarisme

Diabète insipide néphrogénique

Insuffisance surrénale non traitée

Hypothyroïdie

Syndrome de Mauriac

Cholestase familiale

Glycogénose de type 1

Mycopolysaccharidose

Hypogammaglobulinémie(IgG)

Syndrome néphrotique

Malnutrition

Dysplasie ectodermique

### c-Mesure de la différence de potentiel nasal(DDP)

Le transport actif d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une DDP transépithélial qui peut être mesurée in vivo. Au niveau du plancher du cornet inférieur où prédominent les cellules ciliées.

La DDP nasale basale reflète essentiellement le transport du sodium. Chez le patient atteint de mucoviscidose, elle est environ deux fois plus élevée que chez le sujet sain, du fait de l'hyperréactivité du canal ENaC. Cette mesure peut être

sensibilisée par différents tests pharmacologiques (perfusion d'amilororide d'un agent  $\beta$ -agoniste d'isuprel ou d'ATP) [89].

#### d-Diagnostic génotypique

La biologie moléculaire est une aide au diagnostic lorsque des signes cliniques sont évocateurs de la mucoviscidose mais le test de la sueur intermédiaire ou non réalisable.

L'étude génétique est réalisée surtout dans le cadre d'un dépistage néonatal, quand le dosage de trypsine immunoréactive est élevé (supérieur à 60 $\mu$ g/L) mais elle peut également être envisagée pour un diagnostic prénatal chez un couple ayant déjà un enfant atteint de mucoviscidose [90,84].

Le diagnostic direct repose sur la recherche de deux mutations au niveau du gène ; ce sont les mutations les plus fréquentes, notamment la mutation  $\Delta$ F508, tout en tenant compte des variations régionales.

Cependant dans 2% des cas, on ne peut identifier les deux mutations ; on peut alors réaliser un diagnostic indirect, c'est dire dans la famille, afin de suivre la transmission du gène.

Ce diagnostic est réalisé grâce à la technique d'amplification par PCR (Polymérase Chain Reaction) d'un fragment génomique [91].

Les cas de notre série font partie de la forme classique de mucoviscidose ; on évoquait la mucoviscidose devant l'atteinte respiratoire chronique et/ou l'atteinte digestive et les troubles nutritionnelles et/ou la consanguinité chez les parents ainsi que les cas dans la fratrie, puis on confirmait la maladie par un test de la sueur positif et, si possible, l'existence de mutations sur la protéine CFTR (La recherche de mutations génique a été demandée pour tout les patients de notre étude mais on

n'a eu les résultats que pour le cas 2 (M.E.) qui présentait une mutation de type  $\Delta F508$  ).

On n'a pas effectué la mesure de la DDP pour les patients de notre série.

A noter que le diagnostic de mucoviscidose chez les cas de notre série était confirmé après un retard de 4 ans en moyenne.

## 4-Dépistage de la mucoviscidose

### a-Dépistage prénatal [92]

Il est basé actuellement sur des prélèvements de tissus fœtaux effectués de façon « invasive », avec effraction de la barrière placentaire. Ces actes sont associés à un risque de complication iatrogène, principalement de fausse-couche, dont l'ordre de grandeur est variable selon l'expérience de l'opérateur, de 0,5 à 3 %.

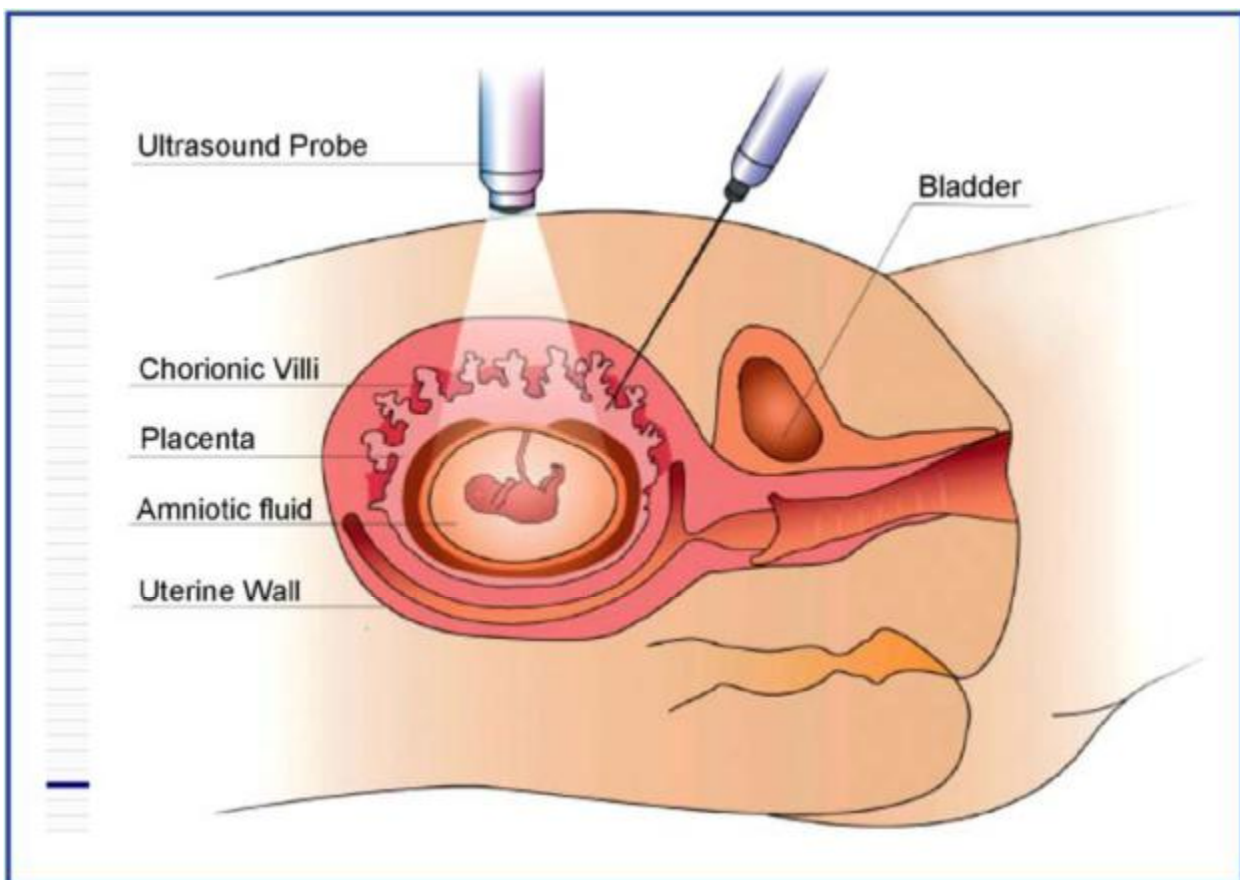


Figure 39 : Prélèvement de villosité choriales (prélèvement de villosités choriales ou choricentèse) : voie transabdominale

Le DPN est proposé aux couples hétérozygotes pour la mutation du gène CFTR par biopsie de villosités chorales à 12 semaines d'aménorrhée (SA) pour étude de l'ADN fœtal avec recherche des mutations si celles-ci ont été préalablement identifiées et/ou analyse indirecte familiale avec les polymorphismes intragéniques si la/les mutations n'ont pas été identifiées (Figure39)

Si le DPN par l'analyse génétique est impossible (mutations non connues, absence d'informativité par analyse familiale indirecte), une amniocentèse peut être réalisée à 18 semaines pour dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique (Figure 40) Un taux normal permet d'éliminer une mucoviscidose. Un taux effondré peut correspondre à une mucoviscidose, mais aussi à une autre pathologie (faux-positif) telle qu'une trisomie 21, une affection virale, etc. Dans cette situation, un caryotype doit donc toujours être effectué.

La découverte d'une hyperéchogénicité intestinale en l'absence d'antécédents familiaux de mucoviscidose doit faire rechercher cette affection selon l'âge gestationnel :

- A 18 semaines, un dosage d'enzymes dans le liquide amniotique associé à une recherche de mutations peut être effectué ;
- Après 20–22 semaines, seule la recherche de mutations est possible (le taux d'enzymes n'a plus de valeur) ; si une seule mutation est retrouvée, une recherche plus exhaustive d'une éventuelle deuxième mutation est nécessaire ; si aucune mutation n'est retrouvée, le diagnostic de fibrose kystique est peu probable mais il ne peut être exclu (origine ethnique ; exhaustivité de la recherche des mutations).

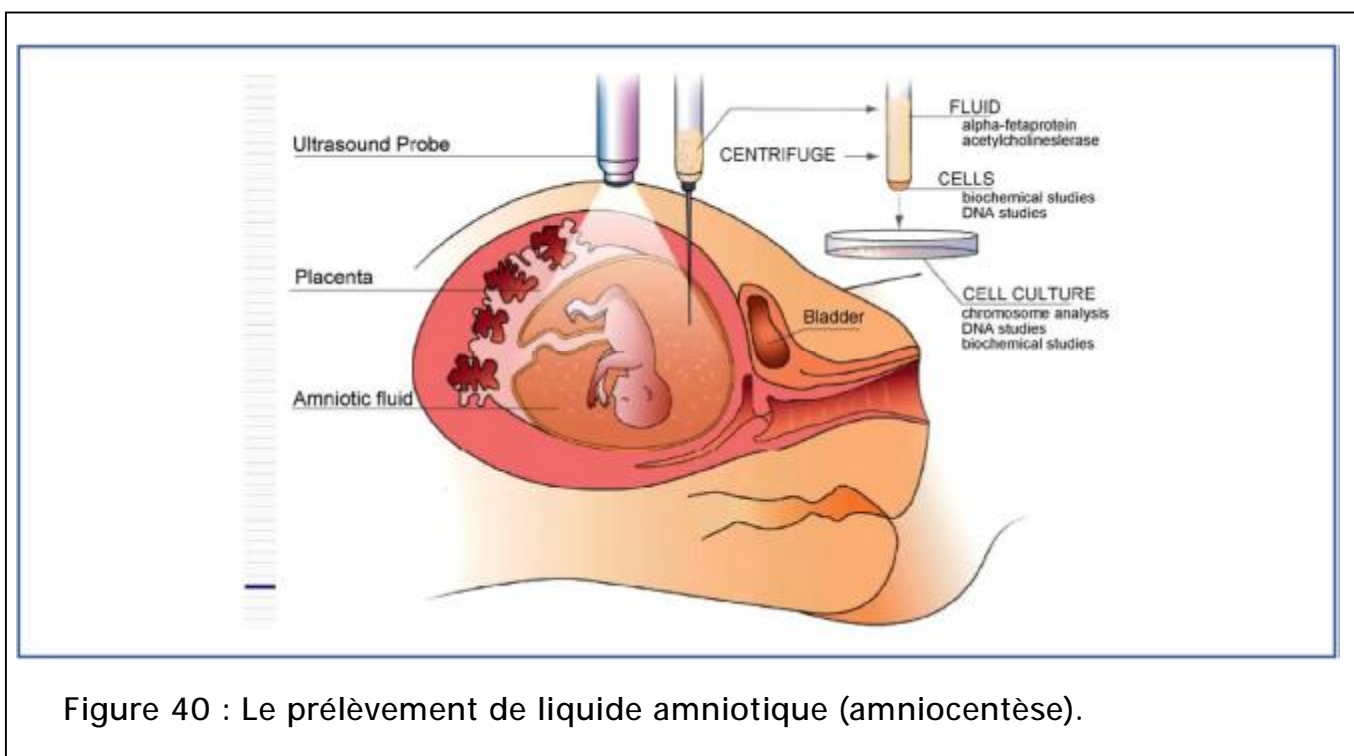


Figure 40 : Le prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse).

Les recherches qui visent la mise au point d'un DPN-NI (Diagnostic prénatal non invasif) ont pour but d'éviter le risque de fausse-couche iatrogène associé aux méthodes invasives, prélèvement de villosités choriales (PVC) et amniocentèse.

### b-Dépistage néonatal [93]

Le dépistage néonatal (DNN) fait encore l'objet de controverses ; le bénéfice à moyen terme sur le plan nutritionnel est bien démontré dès lors que l'enfant dépisté est suivi dans un centre spécialisé, cependant le bénéfice sur le plan respiratoire à long terme n'est pas prouvé [94-97]. La généralisation du DNN sur l'ensemble de la France en 2002 s'est accompagnée de recommandations de suivi de l'enfant dépisté dans des centres de soins que les autorités de santé ont officialisés et dénommés Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose(CRCM).Renforçant la position française d'avoir lancé ce dépistage, le CDC a pris position en 2004 en faveur de l'extension du DNN à tous les états américains « sur la base de bénéfices modérées associés à un faible risque délétère[98] .

Le DNN repose sur deux étapes associant le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) à 3 jours de vie (soit 72 heures après la naissance) à la recherche - sur le même échantillon de sang séché - des mutations les plus fréquentes du gène CFTR pour les spécimens ayant une TIR supérieure au seuil. De plus en l'absence de mutation retrouvée ou de consentement parental, un nouveau prélèvement est réalisé vers J21 pour un nouveau dosage de TIR.

L'organisation du dépistage est représentée sous forme de diagramme au niveau de la (Figure 41).

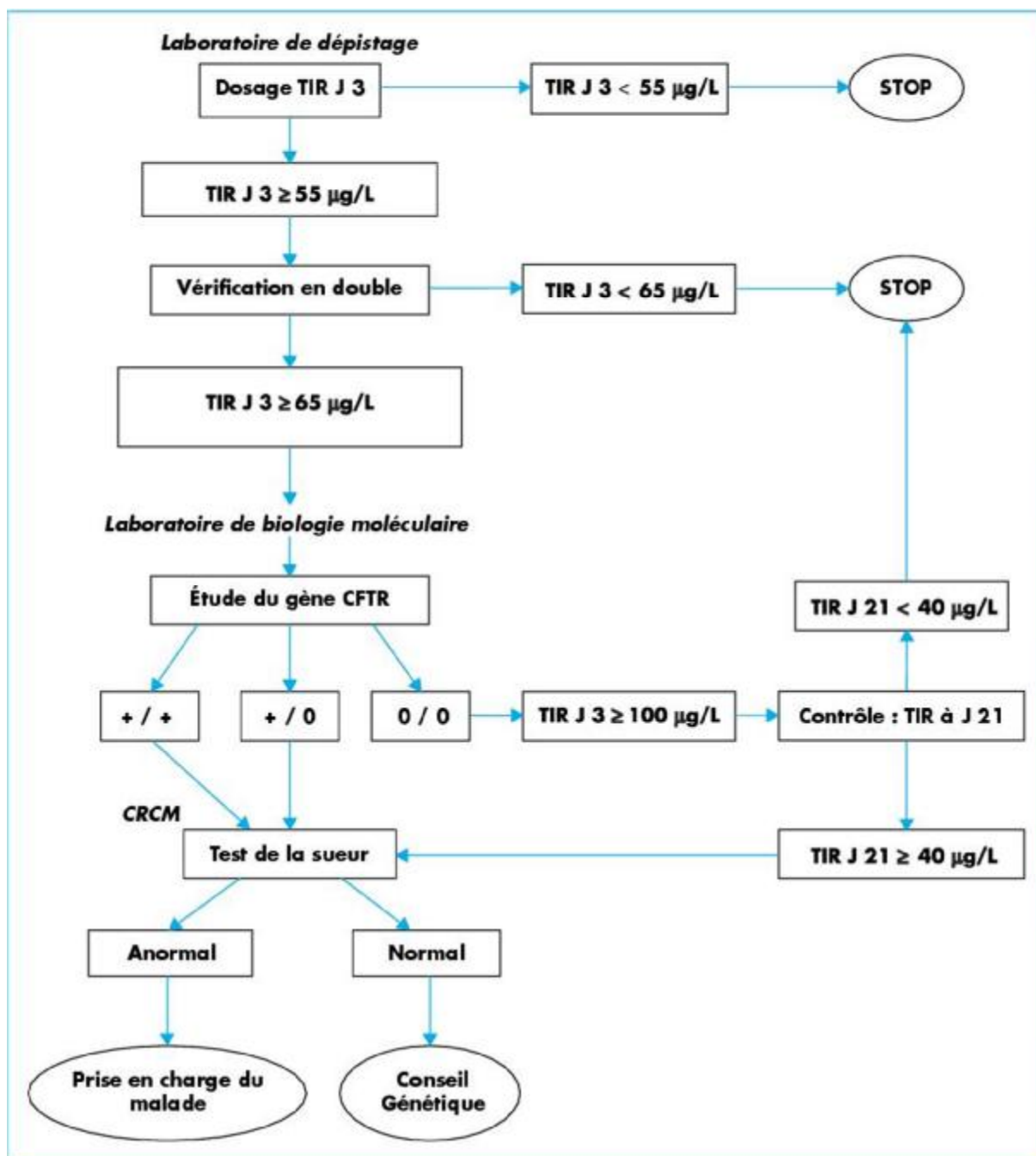


Figure 41 : Dépistage de la mucoviscidose : arbre décisionnel

Technique en « deux étapes » : dosage de la TIR à J3 couplé à un génotypage CFTR pour les TIR > 60 µg/L [99]

## c-Dépistage généralisé des hétérozygotes

Il est difficile à réaliser actuellement dans la population générale du fait :

- de la difficulté de mettre en œuvre un dépistage de masse
- d'un nombre de mutations très important sans compter celles qui ne sont pas encore détectables actuellement.

Pour être généralisé, ce dépistage nécessiterait des tests peu coûteux pouvant détecter de façon fiable au moins 95% des mutations responsables. Actuellement, ceci n'est réalisé que pour quelques populations comme les juifs ashkénazes [84].

En dehors de ces considérations techniques et économiques, il faut également tenir compte de difficultés éthiques et du risque psychologique en cas de confrontation d'un couple à un résultat positif chez l'un des deux partenaires.

Au Maroc on n'a pas de dépistage néonatal.

## 5-Evolution et critères pronostiques

### 5.1-Evolution

La mucoviscidose reste malheureusement une affection létale, même si la survie s'est considérablement améliorée au cours des dernières années (dans les pays où les soins sont bien organisés) ; passant d'une médiane de moins de 5 ans il y a 20 ans à plus de 30 ans actuellement, avec une augmentation de la survie estimée à 30% entre 1990 et 2000. Elle approche même les 40 ans en Suède et au Danemark [100].

Dans notre série on avait un cas de décès à l'âge de 12 ans, c'était le cas 1 (G.H.) décédée 2 ans après avoir confirmé le diagnostic de la maladie chez elle.

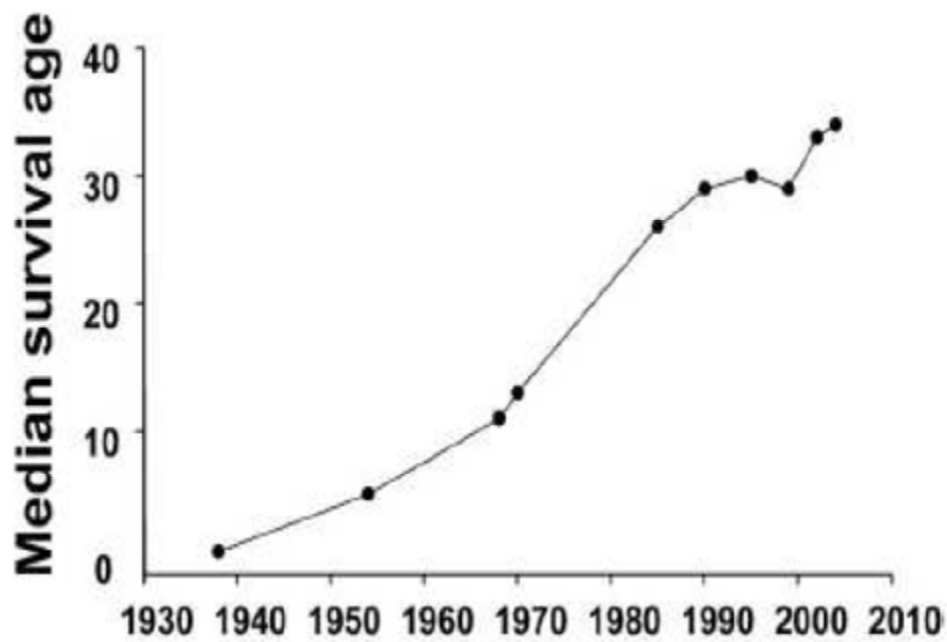


Figure42 : Amélioration du pronostic de survie

Le pronostic est variable d'un patient à l'autre : la symptomatologie peut être modérée ou sévère, apparaitre dès la naissance ou ne se manifester qu'après plusieurs années .Le pronostic est souvent lié à l'atteinte respiratoire et ses complications infectieuses .Plus le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces, meilleur est le pronostic.

## 5.2-Critères pronostiques

Les éléments les plus informatifs semblent être :

L'installation d'une dénutrition ; augmentant le risque de détérioration de la fonction respiratoire, notamment en altérant la capacité fonctionnelle des muscles respiratoires, le diaphragme, en particulier.

La cinétique annuelle du VEMS : son déclin annuel est habituellement d'environ 5%chez ces patients .La diminution de 10%ou plus du VEMS par rapport aux valeurs enregistrées au cours des 6 à 12 derniers mois semble un critère très sensible ;

Un VEMS inférieur à 30 % de la théorique ou une CVF inférieure à 40 %, une Pao2 inférieure à 7,3 vkPa (55mmHg) ou une PaCO2 supérieure à 6,6 vkPa (50mmHg) ont été associés à un risque de décès de 50% dans les 2 ans et retenus comme critères d'indication de la transplantation pulmonaire.

L'apparition d'un diabète et une colonisation bronchique par burkholderia cepacia sont péjoratifs pour l'évolution de la maladie. On n'a pas enregistré de cas de diabète ni de colonisation bronchique par burkholderia cepacia dans notre étude.

Nous retrouvons dans le score de Shwachman une classification selon la sévérité des signes cliniques et radiologiques. (Tableau 13)

**Tableau 13 : Score de Shwachman et Kulczycki. Degré de sévérité et pronostic [101]**

Activité générale	Examen clinique	Nutrition	Radiographie de thorax	Points
Normale .Joue	Ne tousse pas	P et T : percentile	Normal	25
Scolarité normale	Auscultation N, FC et FR N	Selles N, Muscles, tonus N		
Manque d'endurance	Toux, expectoration rares	P et T 15-20 <sup>e</sup> percentile	Accentuation de la trame bronchique	20
Fatigué en fin de journée	Auscultation pulmonaire N	Selles+nombreuses	Emphysème débutant	
Scolarité correcte	FC et FR N au repos Emphysème minime	Muscles, tonus N		
A besoin de repos dans la journée	Toux occasionnelle à l'effort et le matin	P et T au 3 <sup>e</sup> percentile	Emphysème net	15
Se fatigue facilement après un exercice	FR légèrement augmentée	Selles anormales Distension abdominale	Atélectasie en bande	
Assez bonne fréquentation scolaire	Emphysème moyen Râles bronchiques+hippocratisme digital	Hypotonie musculaire Amyotrophie	Accentuation des images bronchiques	
Etude à la maison	Toux fréquente souvent productive	P et T <3 <sup>e</sup> percentile	Emphysème+++	10
Dyspnéique après une courte marche	Emphysème marqué	Selles malodorantes	Atélectasies vraies	
S'impose de grandes périodes de repos	Râles bronchiques++ Hippocratisme digital++ou+++	Distension abdominale Amyotrophie Hypotonie marquée	DDB diffuses	
Orthopnée	Quintes de toux sévères	Hypotrophie majeure	Atteinte diffuse	5
Confiné au lit ou à la chaise	FR et FC très augmentées  Râles bronchiques+++ Signes d'IVD Hippocratisme digital+++	Abdomen proéminent  Prolapsus rectal	Infections lobaires DDB++	

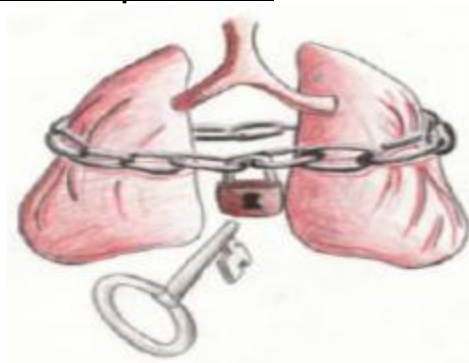
Degré de sévérité et pronostic en fonction du score :excellent :100à86 ; bon :85à71 ; moyen :70à56 ; médiocre :55à41 ; sévère :40et moins.

L'allongement de la durée de vie de ces malades s'accompagne d'une augmentation de fréquence des complications comme le diabète, une atteinte hépatobiliaire et des problèmes de fertilité.

## 6- Les traitements de la mucoviscidose

Les traitements de la mucoviscidose sont des traitements à vie, qui restent encore symptomatiques et souvent contraignants. Ils ont pour but de lutter contre l'encombrement bronchique et les surinfections et de corriger les troubles liés à l'insuffisance pancréatique et ses conséquences. Ils nécessitent une étroite collaboration entre le médecin traitant, l'équipe paramédicale, et les centres spécialisés. Ils doivent permettre une insertion familiale scolaire et professionnelle des patients.

### 6-1- Traitements à visée respiratoire



#### a- L'antibiothérapie

Principes généraux de l'antibiothérapie [60]

La posologie des antibiotiques et la durée du traitement doivent être adaptées à la sensibilité des germes aux antibiotiques et aux caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints de mucoviscidose. Ainsi, dans cette affection, le volume de distribution par kilogramme de poids corporel est augmenté,

tandis que la demi-vie d'élimination est raccourcie ; l'augmentation de l'élimination rénale et non rénale nécessite des doses élevées d'antibiotiques. Ces caractéristiques sont encore modifiées par l'état de nutrition du patient et par la gravité de la maladie.

Aussi les posologies préconisées par les plupart des équipes spécialisées restent encore mal définies, et correspondent rarement à l'AMM des produits.

Au cours de la mucoviscidose la répétition des cures d'antibiotiques pendant des années nécessite une surveillance des toxicités hépatique, rénale et auditive. Une évaluation régulière de la bonne pratique des aérosols est nécessaire.

### L'infection à Staphylococcus aureus

1. Les critères diagnostiques de l'infection broncho-pulmonaire à Staphylococcus aureus

SA est une bactérie commensale du naso-pharynx, retrouvée chez 66 % des patients atteints de mucoviscidose.

Différents types de SA sont distingués :

- les SA sensibles à la méthiciline (SASM) et les SA résistants à la méthiciline (SARM). En France 9,2 % des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs de SARM ;
- les SA « variants à petites colonies » sont à localisation intracellulaire et responsables en partie du caractère pérenne du SA au sein des voies aériennes bronchiques.

C'est la coexistence d'une exacerbation et de la présence de SA sur un prélèvement bactériologique qui signe l'infection à SA.

#### Critères cliniques

Les critères cliniques sont ceux d'une exacerbation. Ils sont indispensables au diagnostic d'infection à SA et à la décision thérapeutique.

## Critères microbiologiques

L'analyse bactériologique est réalisée sur le recueil des sécrétions bronchiques prélevées de façon non invasive.

Le caractère commensal de la bactérie rend difficile le diagnostic d'une primo colonisation à SA. Retenir un seuil de 10<sup>2</sup> UFC/ml de prélèvement et employer systématiquement des milieux de culture sélectifs vis-à-vis de SA et des variants à petites colonies est recommandé.

L'infection à SA associe critères cliniques et mise en évidence de SA sur des prélèvements successifs. Aucun seuil quantitatif de dénombrement de SA ne peut être recommandé, mais un seuil supérieur à 10<sup>5</sup> UFC/ml incite à rechercher des signes d'exacerbation.

La PCR et le dosage sérique des AC anti-SA ne sont pas recommandés.

## 2. Stratégies de l'antibiothérapie anti-staphylococcique dans la mucoviscidose

Compte tenu des risques liés à la prévalence croissante des SARM, la mise en œuvre de mesures d'hygiène strictes est indispensable.

Les données de la littérature concernant le traitement des exacerbations comme celui de la prophylaxie secondaire sont rares et ne permettent pas de recommander de protocoles précis.

Les principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés dans la mucoviscidose sont présentés dans les tableaux 14 et 15.

**Tableau 14 : Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose**

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM*
Acide fusidique en association (cf. texte)	30 à 60 (E)** Maxi 1 500 mg/j 1 000 à 1 500 mg/j (A)	2 à 3	=
Amoxicilline + acide clavulanique	80 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Céfalexine	50 (E) 100 (A)	3	>
Ciprofloxacine	30 (E) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Érythromycine	50 (E) Maxi 3 000 mg/j (E) (A)	2	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j	2	=
Minocycline	4 (si âge > 8 ans) 100 à 200 mg/j (A)	2	=
Oxacilline, cloxacilline	100 à 150	3 à 4	>
Pristinamycine	50 (E) (A) Maxi 4 000 mg/j	2	=
Rifampicine en association (cf. texte)	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=

\* AMM : autorisation de mise sur le marché ; = : posologie conforme à celle de l'AMM ; > : posologie supérieure à celle de l'AMM. \*\* (A) : chez l'adulte ; (E) : chez l'enfant.

**Tableau 15: Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie IV dans la mucoviscidose**

Nom (par ordre alphabétique)	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Amikacine	20 à 30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale cumulée < 15 g	1 à 3	>
Amoxicilline + acide clavulanique	200 (E) 2 à 12 g/j (A) Maxi 1 200 mg acide clav/j et 200 mg/injection (A)	3 à 4	=
Ciprofloxacine	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	=
Linézolide (AMM si âge > 18 ans)	1 200 mg/j (> 18 ans)	2	=
Oxacilline	300	3 à 4	>
Rifampicine	20 à 30 Maxi 20 (A)	2	=
Teicoplanine	20	1 à 2	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Vancomycine	40 (E) 2 000 mg/j (A)	4	=

## 2.1-L'antibioprophylaxie primaire

Le problème de la prophylaxie primaire se pose avec acuité à l'heure de la généralisation du dépistage néonatal.

La prophylaxie primaire n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant atteint de mucoviscidose, car elle expose le patient à une colonisation par PA plus fréquente et plus précoce

## 2.2- Le traitement des exacerbations

Au cours des exacerbations l'antibiothérapie est recommandée, mais aucune étude ne permet de recommander un protocole thérapeutique précis.

### 2-2-1. Infections à SASM

SASM est sensible à de nombreux antibiotiques (voir tableau14).

Le traitement de première intention repose sur une bêtalactamine per os, associée ou non à l'acide fusidique, pendant une durée d'au moins 14 jours.

Les patients allergiques à la pénicilline peuvent bénéficier de l'association acide fusidique-rifampicine. Ces deux antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie.

En cas d'infection concomitante à SA et à HI, l'association amoxicilline-acide clavulanique est proposée.

La persistance de SASM au-delà de 14 jours de traitement fait discuter selon l'état clinique un traitement prolongé de 1 à 3 mois par une bêtalactamine (voir tableau 14) sans qu'il soit possible d'établir une règle.

### 2-2-2. Infections à SARM

Les antibiotiques les plus régulièrement actifs sont la pristinamycine et la rifampicine.

La bithérapie pristinamycine-rifampicine est recommandée en première intention.

Les alternatives comprennent les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et plus récemment le linézolide (AMM si âge >18 ans).

Dans les formes graves, une bithérapie par voie intraveineuse (IV) peut être préférée.

#### 2-2-3. Infections avec présence de variants à petites colonies

Le traitement de variants à petites colonies est indiqué en cas de signes cliniques.

#### 2-2-4. Infections mixtes à SA + PA

L'antibiothérapie doit être dirigée contre les deux germes.

#### 2-3. L'antibioprophylaxie secondaire

Un traitement d'entretien ou prophylaxie secondaire se discute afin d'éviter la réapparition rapide de la symptomatologie respiratoire. La littérature ne permet pas de définir le meilleur traitement prophylactique.

##### 2-3-1 Infections à SASM

Une monothérapie continue (oxacilline, cloxacilline ou minocycline chez l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans) pendant 1 à 3 mois est conseillée. Le linézolide peut également être trouvé à place (AMM si âge >18 ans).

##### 2-3-2 Infections à SARM

Les nébulisations de vancomycine (hors AMM) ne sont pas recommandées.

L'antibiothérapie alternée séquentielle n'est pas validée.

L'association pendant 6 mois de rifampicine et d'acide fusidique semble intéressante, mais demande confirmation. Le linézolide fait l'objet d'essais thérapeutiques dans cette situation.

## L'infection à Pseudomonas aeruginosa

1- Les critères diagnostiques de l'infection bronchopulmonaire à Pseudomonas aeruginosa

La fréquence et la gravité de l'infection à PA caractérisent la mucoviscidose.

### Critères cliniques

Les critères cliniques d'exacerbation sont indispensables au diagnostic d'infection à PA. Des signes cliniques minimes peuvent faire discuter une exacerbation. Ces critères cliniques ne sont pas spécifiques de PA.

### Critères bactériologiques

La colonisation par PA peut débuter très tôt dans l'enfance. La première identification dans un prélèvement bactériologique quel qu'il soit définit la primocolonisation. Cela justifie la recommandation de prélèvements bactériologiques systématiques tous les 1 à 3 mois.

Après une colonisation intermittente où sont identifiées des souches différentes, la colonisation chronique par une souche non mucoïde est la règle. L'isolement d'un phénotype mucoïde signe l'impossibilité, avec les moyens thérapeutiques actuels, d'éradiquer la bactérie et s'associe à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

Dans le LBA, le seuil de 105 UFC/ml pourrait différencier colonisation chronique et infection. Cet examen ne peut être recommandé en routine en raison de son caractère invasif.

Il doit être réservé essentiellement à 2 situations : discordance entre les signes cliniques et les résultats bactériologiques, ou absence d'amélioration clinique sous traitement.

2- la stratégie de l'antibiothérapie, quelle que soit la voie d'administration, vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*

L'objectif est de retarder le plus possible la primocolonisation. La prophylaxie primaire repose donc avant tout sur des mesures d'hygiène.

### 2-1- Antibiotiques utilisés

Les antibiotiques disponibles sont utilisés soit seuls, soit en association, par voie orale (tableau 16) et (tableau 17) ou inhalée (tableau 18) selon le stade et la gravité de l'infection, à des doses élevées éventuellement hors AMM.

Tableau 16 : Principaux antibiotiques utilisés per os dans l'infection à PA

Nom	Posologie proposée	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	40 mg/kg/j (E) 1 à 1,5 g/j (A) Maxi 1 500 mg/j (E) (A)	2	-
Azithromycine (hors AMM chez l'enfant)	250 à 500 mg/j	1	> (voir texte)

Tableau 17 : Principaux antibiotiques utilisés par voie IV dans l'infection à PA

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour	Conformité à l'AMM
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) Maxi 20/kg/j acide clav (E) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A)	3 à 4	- (A) > (E)
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge > 12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4	-
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)	>
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3	>
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3	>
Meropenem (indication hors AMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4	>
Tobramycine	8 à 10	1 à 3	>
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5 g	1 à 3	>
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3	-
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3	>

Tableau 18 : Principaux antibiotiques utilisés par voie inhalée dans l'infection à PA

Nom	Posologie	Nombre de prises par jour	Conformité à l'AMM
Tobramycine (si âge > 6 ans)	600 mg/j	2	-
Colistine	1 à 6 millions d'unités/j	1 à 3	Hors AMM Voir texte

## 2-2- Stratégie antibiotique

### 2-2-1-Primocolonisation

La nécessité du traitement n'est pas discutée mais aucun consensus international n'a validé le meilleur protocole.

On recommande alors, le protocole utilisé par la plupart des équipes françaises : association de 2 antibiotiques bactéricides par voie IV pendant 14 à 21 jours (bêtalactamine + aminoside), suivis ou non d'aérosols de colistine pendant 3 à 6 mois. Parmi les bêtalactamines, le choix de la Ceftazidime en perfusion continue se justifie par ses résultats cliniques satisfaisants et sa bonne tolérance veineuse. L'aminoside le plus utilisé est la tobramycine en dose unique journalière [60].

Ce premier traitement IV est réalisé à l'hôpital principalement chez les enfants de moins de 5-6 ans. L'efficacité est contrôlée de façon rapprochée, si possible mensuellement, par un ECBC. Une nouvelle cure IV est indiquée en cas de cultures positives.

- Le protocole danois en 3 étapes n'est pas validé, mais les résultats publiés, malgré les biais méthodologiques, permettent de le proposer comme alternative :
  - étape 1 : association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os (30 mg/kg par jour en 2 prises) et d'aérosols de colistine (1 million d'unités 2 fois par jour) ;

- étape 2 : si PA isolé plus d'une fois en 6 mois : association pendant 21 jours de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour) ;
- étape 3 : si PA isolé pour la 3e fois dans les 6 mois : association pendant 3 mois de ciprofloxacine per os à la même dose et d'aérosols de colistine (2 millions d'unités 3 fois par jour).

#### 2-2-2-Infection chronique

Le traitement a pour but de diminuer l'inoculum bactérien, d'espacer les exacerbations et de ralentir la dégradation fonctionnelle respiratoire.

- Traitement des exacerbations

Il est recommandé de traiter les exacerbations, de préférence par voie IV. Le choix des antibiotiques est fonction du dernier antibiogramme et des réponses thérapeutiques antérieures. La chronologie d'utilisation des différentes bêtalactamines par ordre d'activité croissante est logique mais non validée, de même que l'alternance des molécules. Une bithérapie par bêtalactamines et tobramycine est recommandée, pendant au moins 14 jours (durée non validée). La ciprofloxacine per os n'est pas recommandée en raison d'une moindre efficacité bactériologique.

En cas de souches multi-résistantes, une trithérapie, non validée, est proposée en ajoutant la ciprofloxacine per os à la bithérapie. La colistine par voie IV reste un choix possible.

Il n'est pas justifié de poursuivre l'aérosolthérapie d'antibiotiques pendant cette cure.

- Traitement systématique programmé de l'infection chronique

Le traitement d'entretien par les antibiotiques inhalés est une alternative aux cures d'antibiotiques systématiques par voie IV tous les 3 mois. Il est validé pour la tobramycine, par cure de 28 jours avec un nébuliseur approprié, suivie de 28 jours

sans traitement. Ce schéma est possible à partir de l'âge de 6 ans avec une posologie de 300 mg 2 fois par jour, la durée de traitement validée par l'AMM étant de 96 semaines. Des signes minimes d'aggravation clinique ou fonctionnelle respiratoire doivent faire recourir à une cure d'antibiotiques IV.

Les cures systématiques IV trimestrielles gardent une place en cas de difficultés d'observance du traitement inhalé ou chez certains patients mieux stabilisés par les cures IV répétées, sans qu'une règle soit établie.

Le recours à la ciprofloxacine per os en intercure peut être envisagé lorsque les cures IV se rapprochent. L'association de cotrimoxazole à la ciprofloxacine n'est pas justifiée.

Les macrolides, dont l'azithromycine, auraient une place dans le traitement de l'infection chronique (indication hors AMM). La poursuite du traitement doit être réévaluée à 3 mois.

Il faut favoriser, si possible, les traitements à domicile. La mise à disposition de diffuseurs portables et de « sets » de perfusion prêts à l'emploi facilite la pratique ambulatoire.

#### b-La kinésithérapie



Elle doit être mise en place même lorsque le sujet est paucisymptomatique [102]. Elle permet de lever l'encombrement des voies aériennes. La technique de

référence est l'accélération du flux expiratoire. D'autres techniques sont aussi préconisées comme le drainage autogène ou par oscillations à l'aide du flutter. Sa fréquence varie selon le niveau de gravité de l'atteinte respiratoire.

De façon idéale, elle comporte : un drainage rapide des sécrétions accumulées dans les voies aériennes principales, puis des aérosols de bronchodilatateurs pour lever le spasme des petites bronches et permettre ainsi une séance de drainage complète. Elle doit être associée à une pédagogie du souffle et de la toux. Une activité sportive est par ailleurs indispensable. Après évaluation individuelle des capacités à l'exercice, des programmes personnalisés de réentraînement à l'effort doivent être préconisés.

#### c- Les broncho-dilatateurs

Une hyperréactivité bronchique existe chez la moitié des patients atteints de mucoviscidose et des études avec des  $\beta$ -agonistes de courte durée d'action montrent des réponses fréquemment positives, mais variables dans le temps. On n'a pas montré d'efficacité clinique significative à long terme de l'albuterol en comparaison à un placebo, mais une étude préliminaire de fortes doses de salmétérol associé à l'albutérol pendant une période de 24 semaines a trouvé un bénéfice sur la fonction respiratoire et les symptômes cliniques en comparaison à un traitement par l'albutérol seul [103].

#### d- Corticothérapie par voie orale [60]

La corticothérapie per os a 2 indications reconnues :

- l'aspergillose bronchopulmonaire allergique ;
- la non-amélioration clinique et/ou fonctionnelle après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation

Il est utile de contrôler la glycémie postprandiale pendant la durée du traitement.

On ne retient pas d'indication pour une corticothérapie per os au long cours.

#### e- Corticothérapie inhalée [60]

Les résultats actuels ne permettent pas de recommander la prescription systématique de corticoïdes inhalés.

La présence d'un asthme associé est une indication à l'usage des corticoïdes inhalés.

#### f- Les agents mucolytiques

Les 2 agents actuellement disponibles sont administrés sous forme d'aérosol. Le plus ancien, la désoxyribonucléase humaine recombinante (rhDNase ou dornase alpha), fait partie de l'arsenal thérapeutique courant. Elle agit principalement sur la composante «obstructive » en réduisant la part de viscosité des sécrétions liée à l'accumulation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des polynucléaires neutrophiles altérés. Les indications de l'autorisation de mise sur le marché (Pulmozyme\*) qui correspondent aux recommandations nord-américaines sont le « traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue ».

Toutefois, lors d'un essai en cross-over, ouvert, randomisé contre placebo, la rhDNase, bien tolérée, a amélioré la fonction ventilatoire de nourrissons de 0,7 à 1,9 ans sur une période de 2 semaines, sans modifier le score clinique ou la saturation oxyhémoglobinique nocturne [104].

A la différence de la rhDNase, qui vise les sécrétions infectées ou au moins inflammatoires, le sérum salé hypertonique à 7% agit sur une des conséquences directes de l'absence de protéine CFTR fonctionnelle. Agent osmotique, il augmente le flux hydrique vers la lumière bronchique, hydrate le mucus et augmente la clairance mucociliaire. Une revue Cochrane d'avril 2009 indiquait que le sérum salé hypertonique diminue le nombre d'exacerbations, améliore la qualité de vie des patients sans toutefois modifier la fonction respiratoire de façon significative [105].

L'étude ISIS, en cours en Amérique du Nord, cible des enfants âgés de 4 mois à 4,5 ans. Cette étude (randomisée en double insu versus sérum physiologique) comporte des nébulisations biquotidiennes pendant 1 an. Le critère principal d'évaluation est le nombre de traitements antibiotiques (per os, intraveineux ou par inhalation) au cours de l'année d'intervention.

#### g- Les anti-inflammatoires

Les rapports bénéfice/risque des divers anti-inflammatoires proposés au cours de la mucoviscidose sont variables selon les molécules. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens à forte dose ralentissent le déclin de la fonction respiratoire mais au prix d'effets indésirables gastro-intestinaux ou rénaux [106].

Les corticostéroïdes inhalés, alternative acceptable à l'utilisation prolongée par voie orale, n'ont pas démontré leur efficacité [107]. La famille des macrolides comporte de nombreuses molécules bien connues pour leurs propriétés anti-infectieuses ou immunosuppressives. L'azithromycine est anti-inflammatoire à doses sub-inhibitrices (comprises entre 3 et 5 mg/kg par jour). Les mécanismes en jeu, complexes, sont de mieux en mieux documentés in vitro, notamment son action sur divers acteurs cellulaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes- macrophages alvéolaire, lymphocytes), sur les médiateurs de l'inflammation (cytokines/ chémokines) et le stress oxydant, sur l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, sur le métabolisme lipidique et la différenciation cellulaire [108]. En clinique, ils ont bouleversé le pronostic de la panbronchiolite oblitérante (maladie dont les symptômes sont proches de ceux observés au cours de la mucoviscidose).

Une méta-analyse indiquait que chez des adultes et des enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose ils diminuent le nombre d'exacerbations et améliorent (modestement) la fonction pulmonaire [109]. Le bénéfice n'existe pas uniquement chez les patients colonisés de façon chronique par PA [110] comme cela avait été

imaginé initialement [111]. L'administration orale 3 fois par semaine est un atout certain en terme de contraintes par rapport aux nébulisations uni- ou biquotidiennes. Les données les plus récentes, sur des périodes d'utilisation proches de 3 ans, indiquent que la presque totalité des souches de SA isolées chez les patients deviennent résistantes aux macrolides sans que cela ait de répercussion clinique [112].

#### h- L'oxygénothérapie

Elle est indiquée lors d'une insuffisance respiratoire chronique évoluée, en cas d'hypoxie; elle est alors nocturne, en général.

#### i- Ventilation non-invasive (VNI)

La VNI au cours de la mucoviscidose semble intéressante pour améliorer des techniques de drainage bronchique et semblerait améliorer les échanges gazeux durant le sommeil davantage que l'oxygénothérapie utilisée seule [113]. De même la VNI est à considérer lors d'épisodes de décompensation respiratoire aiguë [114]. Néanmoins, le nombre de patients étudiés reste faible et il manque dans tous les cas des études sur le plus long terme.

#### j- Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire reste le recours thérapeutique ultime dans la mucoviscidose. On dispose désormais d'un recul de 15 ans par rapport à cette technique. Les principales difficultés rencontrées sont la pénurie de greffons et l'augmentation des décès en liste d'attente.

À propos d'une série américaine de 123 patients transplantés pour mucoviscidose, la survie à 5 ans est de 59 % et la survie à 10 ans de 36 %, le pronostic est moins bon pour les patients colonisés à *Burkholderia cepacia*, mais non modifié par le fait d'être sous assistance ventilatoire au moment de la transplantation. La transplantation pulmonaire à partir de donneurs vivants s'est développée aux États-Unis mais l'expérience française reste minime.

## 6-2.Traitements à visée digestive

### a- Les extraits pancréatiques [18]

Les extraits pancréatiques permettent de corriger l'insuffisance pancréatique exocrine en améliorant l'absorption des graisses et en diminuant donc fortement la stéatorrhée. Leur instauration a révolutionné la vie des patients autrefois soumis à des régimes pauvres en graisse, très mal acceptés.

La supplémentation pancréatique a été proposée depuis le début du siècle par des extraits d'origine porcine. Actuellement, la présentation sous forme de microsphérules ou de micro-granules présentant un enrobage gastro-résistant dont le délitement s'effectue à des pH supérieurs à 5,5 ou 6 empêche leur dégradation gastrique, à condition qu'ils ne soient pas croqués.

Les différentes formes disponibles en France sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 19 : Extraits pancréatiques disponibles en France [18]

Spécialités	UI lipase/gélule
Alipase*	8 000
Créon 12 000*	12 000
Créon 25 000*	25 000
Eurobiol*	25 000

La posologie recommandée chez l'enfant est de l'ordre de 1000à3000UI de lipase/Kg/repas, et 250 à 750 UI lipase/Kg/collation sans dépasser 10 000UI lipase/Kg/j chez l'enfant.

Chez le nourrisson, on commence par 3000 UI de lipase pour 120 ml de lait, soit environ 4000à6000 UI lipase/Kg/j, augmentée progressivement.

Pour la surveillance, on se base sur la tolérance clinique, la bonne croissance staturo-pondérale plus que sur le coefficient d'absorption des graisses (qui doit rester supérieur à 85-90%).

Les gélules doivent être prises en début ou au milieu du repas.

#### b- Le régime alimentaire

L'alimentation doit être libre, adaptée aux goûts de l'enfant, hypercalorique et normo-lipidique. Les besoins énergétiques estimés à 120à150% des apports recommandés chez l'enfant sain. Les protéines doivent représenter 10à15% de ces besoins, les graisses 35à45%(en majorant l'apport en graisse végétales riche en acides gras polyinsaturés) et les glucides 45à55% [115,116].

L'alimentation du nouveau-né et du jeune enfant peut se faire par allaitement maternel. Toutefois, l'apport protidique et sodé du lait maternel est insuffisant. En cas d'impossibilité d'allaitement ou en complément, on utilise les hydrolysats de protéines que l'on peut enrichir en dextrine maltose, farine sans gluten, voire huile de maïs ou de tournesol .Le nombre de tétées est souvent majoré de une par rapport au nourrisson de même âge. Après la diversification, l'aide d'une diététicienne est importante pour favoriser les aliments riches en protides et lipides .Parfois, l'anxiété parentale pour la prise pondérale peut être à l'origine de troubles sévères du comportement alimentaire, nécessitant une psychothérapie. Au moment de l'adolescence, les besoins nutritionnels sont accrus. Il convient d'ajouter des collations pour atteindre les 3500à4000Kcal nécessaires pour une croissance optimale. La prise en charge nutritionnelle est souvent difficile à cette époque, car beaucoup d'adolescents utilisent l'alimentation come un moyen d'opposition cotre des parents surprotecteurs [117]

#### c-Vitamines liposolubles [18]

Pour tous les patients ayant une insuffisance pancréatique exocrine, il est nécessaire d'instaurer une supplémentation vitaminique portant sur les vitamines liposolubles A, E, D, K.

Les doses recommandées par Le comité de nutrition de la société française de pédiatrie sont :

- Pour la vitamine E : 200UI/j (il est important de ne pas dépasser 1000UI/j, car de fortes posologies majorent le risque de trouble de la coagulation lors du déficit associé en vitamine K).
- Pour la vitamine D : 1000UI/j
- Pour la vitamine A : 5000UI/j
- Pour la vitamine K : 5 mg tous les 3 à 7 jours lors de la première année de vie et en cas de choléstase ou d'antibiothérapie continue.
- Pour la vitamine B<sub>12</sub> : 100 µg/mois par voie intramusculaire si résection intestinale.

#### d- L'assistance nutritionnelle

- La supplémentation orale doit être discutée (et largement utilisée) en cas de dénutrition débutante ou de besoins accrus si l'on doute de la capacité du sujet à augmenter suffisamment ses apports. Lorsque le rapport poids/taille oscille entre 85 et 90% du nécessaire afin de centrer la prise en charge nutritionnelle sur la fréquence des repas, leur densité calorique et l'adaptation optimale des extraits pancréatiques [118]. Il est également possible de consommer des suppléments caloriques sous forme de laits enrichis ou de recettes hypercaloriques (1 à 1,5 Kcal/ml) disponibles en pharmacies. La prise concomitante d'extraits pancréatiques est nécessaire du fait de leur richesse en lipides.
- Lorsqu'il y a défaillance nutritionnelle, il convient de débiter une nutrition entérale [119]. Elle permet une reprise de la synthèse protéique et une réduction du catabolisme azoté.

La nutrition entérale se fait principalement par gastrostomie posée par voie endoscopique ou radiologique. Les complications sont assez rares et consistent essentiellement en l'infection locale autour de l'orifice de stomie. En revanche, les troubles de la motricité gastrique et surtout le risque de

provoquer ou de majorer un RGO semble bien moindre qu'avec la sonde nasogastrique.



Figure 43 : La gastrostomie

- Le recours à la nutrition parentérale est très rare. Il est indiqué chez des malades ayant un syndrome de grêle court, une pancréatite ou des suites opératoires de chirurgie digestive. La nutrition parentérale est également une indication d'exception chez des patients candidats à la transplantation pulmonaire et refusant la nutrition entérale. Le risque infectieux, la mauvaise tolérance des apports glucidiques importants liés à la production de CO<sub>2</sub> et des apports lipidiques élevés chez des malades présentant une infection chronique en limitent les indications [120].

e-Minéraux, oligo-éléments, acides gras

Une supplémentation en sodium est indispensable lors des périodes chaudes, lorsque l'on utilise des formules lactées à base d'hydrolysats de protéines et en cas d'allaitement maternel. On peut utiliser chez le tout-petit la formule en ampoules de solution de chlorure de sodium, puis les sachets de sel. Dans les situations de dénutrition, des carences en fer, zinc, sélénium peuvent apparaître. La

supplémentation doit alors débuter sur la base de 10 à 20mg/j de fer et de zinc et 50 à150µg de sélénium [117].

Une supplémentation en acides gras essentiels pourrait avoir un rôle anti-inflammatoire bénéfique [121].

L'ensemble des recommandations concernant la diététique et la supplémentation du patient atteint de mucoviscidose le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Recommandations diététiques pour les nourrissons atteints de mucoviscidose [18]

Nutriments	Recommandations Théoriques	Recommandations pratiques
Eau	200mL/Kg/j	Boisson à volonté
Calories	130à180Kcal/Kg/j	
Protides	3,5à 4,5g/Kg/j	Hydrolysats des protéines de lait
Glucides	25à30g/kg/j	
Lipides	20à25g/Kg/j	Suppléments Liprocil*
Sels minéraux	Na : 5mEq/Kg/j K : 2-3mEq/Kg /j Ca : 60à80mEq/Kg/j P : 30à50mEq/Kg/j	Supplément de NaCl dans le biberon (ampoule ou sachet)
Vitamines	A : 5000-10000UI/j A : 1000UI/j E : 200UI (2mg/j) K : 5mg sur3ou7jours	Opothérapie orale
Oligoéléments	Fer : 1-2mg/Kg/j Zinc : 300à500µg/Kg/j Sélénium : 4-6µg/Kg/j	Oligoéléments RDR : 1/2-1 Ampoule/jour

#### f-Les prokinétiques

Ils permettent de prendre en charge le RGO afin de limiter ses effets sur la fonction respiratoire. Ils comprennent la cisapride, le dompéridone et le métoclopramide [7].

### g-Les antiacides

Ils sont prescrits pour lutter contre les œsophagites qui sont fréquents et secondaires au RGO: il s'agit, entre autre, de la ranitidine et des IPP [7].

### h-Les acides biliaries

Ils ont pour but de diminuer la viscosité des sécrétions biliaries impliquée dans les atteintes hépatiques de la mucoviscidose.

L'acide biliaire utilisé est l'acide urso-désoxycholique grâce à son effet cholérétique empêchant ainsi l'obstruction des canalicules biliaries [7].

## 6-3-Les autres traitements

### a-Supplémentation en chlorure de sodium

Elle est nécessaire du fait d'une déperdition au niveau des glandes sudoripares. Elle doit donc être prescrite pour éviter toute déshydratation, notamment en cas d'excès de transpiration (pendant l'été ou lors d'un exercice physique intense). Il faut un apport quotidien de 3mmol/Kg/j chez le nourrisson et de 2chez le grand enfant [122].

### a- Les vaccinations

Tous les vaccins courants sont recommandés, notamment les vaccins dirigés contre les maladies respiratoires, le bacille bilié Calmette-Guérin(BCG) et le rougeole-oreillons-rubéole(ROR). Le vaccin contre l'hépatite B et le vaccin antigrippal sont systématiques. Le vaccin antipneumococcique et antivaricelle sont indiqués pour les patients sur liste de transplantation.

### c-Prise en charge du diabète

Actuellement, le seul traitement recommandé est l'insuline. Il permet une prise pondérale, une amélioration de la fonction pulmonaire et une diminution significative du nombre d'infections pulmonaires [123-125].

L'équilibre glycémique est souvent obtenu avec un schéma thérapeutique à deux injections quotidiennes et des doses d'insuline faibles (0,5U/Kg/j). Le diabète

peut être déstabilisé par l'insulinorésistance créée par l'infection respiratoire, la corticothérapie ou la nutrition entérale. Il faut alors recourir à des schémas thérapeutiques en trois injections et/ou des doses plus élevées (1 à 3U/kg/j).

#### d -Les traitements ORL

Ils sont nécessaires en cas de polyposes naso-sinusiennes [7].

Pour les patients de notre série la prise en charge thérapeutique se basait sur l'antibiothérapie (antibiothérapie probabiliste puis ajustée selon les résultats des antibiogrammes) pour les cas présentant une surinfection bronchique. La kinésithérapie respiratoire était toujours de mise.

2 patients (cas 2 et cas 4 présentant une cyanose et détresse respiratoire) avaient recours à l'oxygénothérapie, la corticothérapie par voie orale, et les bronchodilatateurs.

Un traitement antireflux (Dompéridone et IPP) a été prescrit pour le cas 4 présentant un RGO modéré.

Les deux cas (cas 1 et cas 2) présentant une insuffisance pancréatique ont été mis sous extraits pancréatiques avec supplémentation de vit K.

#### 6-4- Futures thérapeutiques

La recherche continue sur la thérapie génique, mais il n'y a pas eu d'avancée récente notable. La thérapie génique consiste à introduire dans les cellules cibles (les cellules épithéliales respiratoire ou nasales, une séquence codante (cDNA) du gène CFTR pour corriger le défaut de fonctionnement de la protéine CFTR. Ceci est réalisé grâce à des vecteurs d'origine virale (comme les adénovirus, les rétrovirus par exemple) ou synthétique (comme les liposomes). Une vingtaine d'essais cliniques sont répertoriés ayant inclus 300 patients, sans preuve d'efficacité clinique et des protocoles n'ayant pas dépassé les stades 1 et 2.

La perspective de thérapie « pharmacologique », adaptées au dysfonctionnement de la protéine CFTR en fonction des classes de mutations sur le gène apparaît intéressante.

Ainsi, certains aminosides comme la gentamycine sont susceptibles de supprimer les codons stop prématurés sur le gène CFTR et de permettre une transcription normale ; une étude préliminaire a montré chez 19 patients portant des mutations stop, une correction des anomalies électro physiologiques mesurées par la différence de potentiel nasal après administration intra nasale de gentamycine [126]. Cependant de nombreuses recherches sont encore nécessaires avant de pouvoir disposer de nouveaux traitements efficaces

#### 6-5- Organisation des soins et prise en charge sociale (Exemple : la France)

##### 1-Coordinations des soins

La France a organisé ses soins aux patients malades de mucoviscidose autour de structures dédiées, les centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose. Créés par le circulaire n° 502 du 22 octobre 2001, ces centres sont développés dans des structures hospitalières. Leur rôles est de coordonner les soins délivrés aux malades, de former les professionnels de santé, d'organiser les dépistages, les annonces de diagnostiques, de soutenir la recherche sur la maladie, et d'évaluer tout ce qui tourne autour de la maladie et sa prise en charge. Son travail se développe avec la participation active d'associations de malades, des familles et des patients.

##### 2-Associations de lutte contre la maladie

Les associations de malades ont pour mission d'encourager la recherche, d'aider au quotidien les malades et leur famille et de former les professionnels de santé. En France, les associations tel que Vaincre la mucoviscidose (organisatrice, en particulier, des virades de l'espoir) se propose d'améliorer la qualité des soins et la qualité de vie des malades et de leurs familles [127]. Plus récemment, l'association

Grégory Le marchal, du nom d'un chanteur vainqueur de la Star Academy ou même le téléthon ont donné un élan médiatique à la maladie. L'association Mucoviscidose Innovation est à l'origine d'un programme de recherche "Meveol" qui a obtenu la désignation médicament orphelin en Europe et aux Etats Unis.

En plus de son soutien à la recherche et au développement de médicaments contre la mucoviscidose, la Cystic Fibrosis Foundation américaine contribue à financer un réseau national de plus de 115 centres de soins spécialisés consacrés à traiter les gens atteints de mucoviscidose [128,129].

De nombreux pays où la maladie sévit ont une association d'aide aux malades [130].

### 3-Prise en charge financière

En France, la mucoviscidose est une maladie ouvrant droit à la prise en charge en affection de longue durée depuis 1987 (ALD n° 18). L'organisme de sécurité sociale estime le cout annuel des soins remboursés de chaque patient mucoviscidosique à 21 500 euro en moyenne, soit plus de 110 millions d'euros pour l'ensemble des patients. En 2004, concernant les postes de dépense, les médicaments arrivent les premiers avec 8 000 euros (37%), devant l'hospitalisation avec 7 300 euros (34%), les dispositifs médicaux (aérosols, oxygénothérapie, perfusion et certains nutriments) avec 2 300 euros (11%), la kinésithérapie avec 2 200 euros (10%) et enfin les soins infirmiers avec 900 euros. Les coûts de prise en charge varient selon le stade de la maladie. Ainsi la moitié des malades ont une dépense annuelle inférieure à 12 356 euros ce qui ne représente que 10,8% des dépenses alors que pour 10% des patients, les coûts s'élève à plus de 51 200 euro [131].

En 1996, en Californie, une petite étude sur une population de souscripteurs à une assurance médicale, estime le cout des soins aux patients mucoviscidosiques en

moyenne à 13 300\$ avec des écarts allant de 6 200\$ pour des patients peu atteints et jusqu'à 43 300\$ pour les formes plus sévères de la maladie[132].

L'étude des variations des couts des soins médicaux ont permis de retrouver des facteurs prédisposant aux soins plus onéreux. Une étude sur des patients de l'État d'Alberta retrouve l'âge, le sexe, l'utilisation de rhDNase et les infections à Pseudomonas et Burkholderia comme des déterminants majorant les couts de traitement [133].

#### 4-Organisation académique

En France ont été publiées en 2002, sous l'égide de la Société française de pédiatrie (SFP) et de la Haute Autorité de santé (HAS), des recommandations à l'usage des professionnels de la santé, portant sur les poumons et l'infectiologie d'une part, et sur l'aspect nutritionnel, gastro-entérologique et métabolique d'autre part.

L'European Cystic Fibrosis Society est composé de médecins impliqués dans la prise en charge de la maladie et a été formée depuis la fin des années 1960[130]. Il édite une revue scientifique entièrement consacrée à ce sujet, The Journal of cystic fibrosis. Il publie également des recommandations sur les différents aspects de la prise en charge de la maladie (Recommandations de l'European Cystic Fibrosis Society).

**Vue ce grand intérêt que donnent les pays développés à la prise en charge de la mucoviscidose, il serait évident d'expliquer pourquoi on est très loin de leur médiane de survie actuelle qui est aux alentours de 30 ans.**

## CONCLUSION

La mucoviscidose est une maladie héréditaire autosomique récessive fréquemment fatale. Le gène muté code pour une protéine CFTR anormale ce qui entraîne des anomalies au niveau de toutes les glandes exocrines et au niveau des cellules bronchiques qui fabriquent un mucus trop visqueux.

De cette étude rétrospective portant sur 5 cas de mucoviscidose recueillis au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4ans et 6 mois, on peut conclure les éléments suivants :

- Une fréquence très réduite par rapport à la fréquence réelle pouvant être envisagée chez nous. Ceci souligne l'intérêt de penser au diagnostic de la mucoviscidose devant les premiers signes cliniques évocateurs.
- Nos 5 cas ont présenté un tableau typique. Les manifestations respiratoires étaient la cause majeure de la morbidité et de la mortalité, avec une évolution à long terme caractérisée par la répétition des infections respiratoires à PA et/ou à SA. Les manifestations digestives étaient présentes parfois dès le diagnostic ou survenant au cours de l'évolution de la maladie. Le retard staturo-pondéral était présent chez tous les patients.
- La difficulté à établir le diagnostic de cette maladie à cause de l'inaccessibilité des patients aux explorations paracliniques qui la confirme (test de la sueur et recherche de mutation géniques), d'où l'intérêt de développer des laboratoires spécialisés dans le domaine.
- Le pronostic est souvent lié à l'atteinte respiratoire et ses complications infectieuses et plus le diagnostic et la mise en route du traitement sont précoces, meilleur est le pronostic ; d'où l'intérêt d'établir des critères d'orientation diagnostique dans le cadre de la mucoviscidose de l'enfant, de

manière à débiter le plus rapidement possible la prise en charge thérapeutique.

- Les traitements de la mucoviscidose sont des traitements à vie qui restent encore symptomatiques et souvent contraignants. Ils ont pour but de lutter contre l'encombrement bronchique et les surinfections et de corriger les troubles liés à l'insuffisance pancréatique et ses conséquences. Ils nécessitent une étroite collaboration entre le médecin traitant, l'équipe paramédicale, et les centres spécialisés. Ils doivent permettre une insertion familiale scolaire et professionnelle des patients.
- Certes il ya des médicaments comme les extraits pancréatiques qui ne sont pas disponibles au marché marocain, mais ce qui manque vraiment aux équipes médicaux c'est l'organisation des soins et la prise en charge sociale des malades tant pour le diagnostic que pour le traitement, dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie chez nous et pourquoi pas participer à la recherche de futures thérapeutiques.

## RESUME

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus grave et la plus fréquente des maladies héréditaires chez les caucasiens. Dans notre contexte, elle reste rare mais aussi sous diagnostiquée. Le diagnostic repose sur le test de la sueur confirmé par une identification des mutations géniques. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible.

Le présent travail est une étude rétrospective menée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, durant la période allant de juin 2006 au décembre 2010. Ont été inclus dans ce travail, tous les enfants dont le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé (symptomatologie évocatrice associée à un test de la sueur positif et/ou à une mutation du gène CFTR).

Nos 5 cas ont présenté principalement des manifestations respiratoires et digestives comme décrites dans la littérature. L'atteinte respiratoire était constante chez tous les patients de notre étude : Ils avaient tous des manifestations respiratoires à leur admission, et même leur évolution était marquée par la répétition d'infections respiratoires à PA et/ou à SA. Associées à l'atteinte respiratoire, les manifestations digestives étaient présentes parfois dès le diagnostic ou survenant au cours de l'évolution de la maladie ; il s'agissait surtout de l'IPE et du RGO. Le traitement se basait sur la prise en charge respiratoire en luttant contre l'encombrement bronchique par la kinésithérapie respiratoire, la lutte contre la surinfection et l'antibiothérapie au cours des infections respiratoires, et la prise en charge nutritionnelle par les Extraits pancréatiques et la supplémentation vitaminique.

La mucoviscidose reste malheureusement une affection létale, surtout chez nous où elle soulève un très grand nombre de problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

## SUMMARY

Cystic fibrosis is the most serious genetic disease and the most common hereditary diseases among Caucasians. In our context, it is rare or even under diagnosed. Diagnosis is based on the sweat test confirmed by identification of gene mutations. No cure is currently available.

This work is a retrospective study conducted at the pediatric service of CHU Hassan II of Fez, during the period June 2006 to December 2010. Were included in this study, all children whose diagnosis of cystic fibrosis was confirmed (symptomatology evocative associated with a positive sweat test or a mutation in the CFTR gene).

Our five cases showed mainly respiratory and digestion. Respiratory involvement was consistent in all patients in our study: they all had respiratory symptoms at admission, and even their evolution was marked by repeated respiratory infection by PA and/or SA.

Associated with respiratory, gastrointestinal events were sometimes present at diagnosis or occurring during the course of the disease, it was mostly the exocrine pancreatic insufficiency and esophageal reflux.

Treatment was based on respiratory support in fighting against the bronchial congestion by chest physiotherapy, anti-infection and antibiotic therapy in respiratory infections, and taking nutritional uncharged by pancreatic extract and vitamins supplementation.

Cystic Fibrosis is a disease unfortunately lethal, especially in our context where she raises a very large number of diagnostic and therapeutic problems

## الملخص

يعتبر التليف الكيسي أكثر الأمراض الوراثية خطورة وانتشارا عند القوقازيين أما في بلادنا فيعد نادرا أو بالأحرى دون التشخيص.

يستند التشخيص على اختبار العرق مؤكدا بتحديد الطفرات الجينية ولا يوجد حاليا أي علاج شافي لهذا المرض.

عملنا هذا هو عبارة عن دراسة استرجاعية أنجزت بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس ، خلال الفترة الممتدة بين يونيو 2006 وديجنبر 2010.

وقد أدرج في هذه الدراسة جميع الأطفال الذين تأكد لديهم تشخيص مرض التليف الكيسي (أعراض المرض مؤكدة باختبار العرق الايجابي و/ أو طفرة في المورثة CFTP).

الحالات الخمس كان لديها بالأساس أعراض تنفسية وأخرى هضمية، إصابة الجهاز التنفسي كانت ثابتة لدى جميع المرضى الذين تطرقنا لهم في دراستنا.

لقد كان لديهم جميعهم أعراض تنفسية عند دخولهم للمستشفى، أيضا فتطور المرض لديهم تميز بتكرار التعففات التنفسية بسبب الجراثيم *Pseudomonas aeruginosa* و/ أو *Staphylococcus aureus*. الأعراض الهضمية مرتبطة مع إصابة الجهاز التنفسي كانت في بعض الأحيان حاضرة منذ تشخيص المرض أو بعد تطور هذا الأخير: كان يتعلق الأمر أساسا بالقصور البنكرياسي وبالارتجاع المعدي المرئي .

فيما يتعلق بالعلاج فقد استند على العلاج التنفسي بالوقاية من انسداد الشعب الهوائية عن طريق الترويض التنفسي والمضادات الحيوية في حالة التعفن الرئوي والوقاية من العدوى. واستند العلاج على دعم التغذية عن طريق الاستخراجات البنكرياسية والفيتامينات

التليف الكيسي هو مرض مميت للأسف، لاسيما لدينا حيث يواجه عددا كبيرا من المشاكل التشخيصية والعلاجية .

# BIBLIOGRAPHIE

[1] Observatoire National de la mucoviscidose.

Bilan des données 2004. Vaincre la mucoviscidose et INED. Paris 2006

[2] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N et al.

Identification of cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA.

Science 1989;245:1066-73.

[3] Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML et al.

Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping.

Science 1989;245:1059-65.

[4] Conférence de consensus: prise en charge du patient atteint de mucoviscidose.

Novembre 2002 HAS.

[5] Zeitling PL.

Emerging drug treatments for cystic fibrosis.

Expert Opin Emerg Drugs 2007;12:329-36.

[6] Claustres, M.

Génétique, dépistage et épidémiologie de la mucoviscidose.

Mt pédiatrie; (1998).1(3): 261-268.

[7] Marciniak B.

Mucoviscidose et anesthesia

Congrès ADARPEF Lille, 2002

[8] Quinton P. M.

Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective

Physiol. Rev. 1999; 79, suppl. 1 :3-22

[9] L'HOSTIP P.

Incidences bucco-dentaires de la mucoviscidose.

Thèse de deuxième cycle, Brest, 1993 ; 113p

[10] Di sant'agnese P.A., Darling R.C., Perera G.A., Shea E.

Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas.  
Pediatrics 1953; 12: 549-563

[11] Gibson L.E., Cooke R.E.

A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas  
utilizing pilocarpine by iontophoresis

Paediatrics 1959; 23: 545-549

[12] Knoweles M.R., Carson J.L., Collier A.M., Gatzky J.T.

Measurements of nasal transépithélial electric potential differences in normal human  
subjects in vivo

Am Rev Respir Dis 1981; 124; 484-90

[13] Tsui L.C. (1985)

The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.

Am. J. Respir. Crit.Care Med. 151(3 Pt 2): S47-53.

[14] Welsh M. and Smith A.

Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis;  
(1993); cell.73:2151-4

[15] Jentsch T.J., Stein V., Weinreich F., Zdebik A.

Molecular structure and physiological function of chloride channels

Physiol. Rev. 2002; 82: 503-568

[16] Chappe V.

La mucoviscidose

<http://www.123bio.net/revues/vchappe/index.html>

- [17] Sheppard D., Welsh M.  
Structure and function of the CFTR chloride channel  
Physiol Rev 1999; 79,suppl.1 : 23-45
- [18] Sermet-Gaudelus I., Lenoir G., Berche P., Ricour C., et al.  
Mucoviscidose :physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques.  
Encycl Méd Chir(Elsevier SAS, Paris).  
Pédiatrie :Maladies infectieuses 2002 ; [4-060-P10] : 23p
- [19] Wine JJ.  
Genesis of cystic fibrosis lung disease.  
J Clin Invest 1999; 103:309-12
- [20] Sermet-Gaudelus I., Silly-Gaillez C, Lenoir G.  
Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas.  
Encycl Méd chir (elsevier SAS, Paris). Traité de Médecine Akos 2000 ; [8-0540] : 10p.
- [21] Fanen P.  
La mucoviscidose et le gène CFTR  
Atlas of genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology  
<http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Introltems/CisticFibFr2.html>
- [22] Claustres M.  
Génétique, dépistage et épidémiologie de la mucoviscidose.  
Mt pédiatrie; (1998).1(3): 261-268.
- [23] Kunzelmann, K.; and Schreiber,  
RCFTR, a regulator of channel  
J Membrane Biol.; (1999).168:1-8
- [24] Pilewski, JM.; and Frizzel, RA.  
Role of CFTR in airway disease.  
Physiol Rev.; (2001). 79: S215-S255

[25] Costes, B.; Girodon-Boulandet, E.; Pagesy, P.; Fanen, P.

La génétique. In : Navarro G (eds). La mucoviscidose.

Montpellier ; (2001). Espace .34 : 16-32

[26] Estivill, X.; Bancells, C.; Ramos, C.; and the Biomed CF Mutation Analysis Consortium; (1997).

Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations.

[27] Welsh M., Smith A.

Cystic fibrosis

Scientific American 1995 Dec.; 273: 52-59

[28] Farrel P.

Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening.

Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group

Adv. Pediatr. 2000; 47: 79-115

[29] Girodon-Boulandet E., Claustres M., Ferec C., Simon-Bouy B. et al. ;

Mucoviscidose

Société Française De Génétique Humaine, Commission pratique de la génétique :  
fiches de synthèse des données scientifiques utiles au conseil génétique ; Juin 2001

[30] Ratbi I., Génin E., Legendre M., Le Flooch A., Costa C. et al ;

Journal of Cystic Fibrosis

Volume 7, Issue 5, September 2008, pages 440-443

[31] Ferec C.

Epidémiologie génétique de la mucoviscidose en France

Pathol. Biol. 2001 ; 49 : 418-419

[32] Scotet V., Gillet D., Dugueperoux I., Roussey M. et al.;

Spatial and temporal distribution of cystic fibrosis and of its mutations in Brittany,  
France: a retrospective study from 1960

Human Genet. 2002; 111: 247-254

[33] Baxter P.S., Goldhill J., Hardcastle J., Hardcastle P.T. et al.;

Accounting for cystic fibrosis

Nature 1988; 335: 211

[34] Gabriel S., Brigman K., Koller B., Boucher R. et al. ;

Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model

Science 1994; 266:107

[35]Hubert D.

Mucoviscidose

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris) Traité de Médecine Akos2005 ; [6-0945] :6p.

[36] Observatoire national de la mucoviscidose

Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2005

Paris: Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (2007).

[37] Wang E.E., Prober C.G., Manson B. et al.

Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis,

N. Engl. J. Med. 311 (1984) 1653-1658.

[38] Drumm M.L, Konstan M.W., Schluchter M.D. et al.,

Gene modifier study group, Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis,

N. Engl.J. Med. 353 (2005) 1443-1453.

[39] Henry R.L., Mellis C.M, Petrovic L.,

Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis,

Pediatr. Pulmonol. 12; (1992) 158-161

[40] Ramsey B.W.,

Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis,

N. Engl. J. Med. 335 (1996) 179-188

- [41] Fauroux B., Nicot E, Essouri S., Hart N., et al.  
Setting of non-invasive pressure support in young patients with cystic fibrosis,  
Eur. Respir. J. 24 (2004) 624-630.
- [42] Flume P.A., Yankaskas JR, Ebeling M. et al.,  
Massive hemoptysis in cystic fibrosis,  
Chest 128 (2005) 729-738.
- [43] Strausbaugh S.D., Davis P.B.,  
Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology, Clin.  
Chest Med. 28 (2007) 279-288.
- [44] Schidlow D.V., Taussig L.M., Knowles M.R.,  
Cystic fibrosis foundation consensus conference report on pulmonary complications  
of cystic fibrosis,  
Pediatr. Pulmonol. 15 (1993) 187-198.
- [45] Becker J.W., Burcke W., McDonald G. et al.,  
Prevalence of ABPA and atopy in adult patients with cystic fibrosis,  
Chest 109 (1996) 1536-1540.
- [46] Mastella G., Rainisio M., Harms H.K. et al.,  
Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis,  
A European epidemiological study, Epidemiologic registry of cystic fibrosis,  
Eur. Respir. J. 16 (2000) 464-471.
- [47] Brasfield D, Hicks G, Soong SJ, Tiller RE.  
The Chest Roentgenogram in Cystic Fibrosis: A new Scoring System.  
Pediatrics 1979; 63: 24-9
- [48] Reix P, Bellon G.  
Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose et leur prise en charge.  
La mucoviscidose 2° édition 2001; 165-216.

[49] Long FR, Williams RS, Castille RG.

Structural airway abnormalities in young patients with cystic fibrosis.

J Pediatr. 2004 Feb;144(2): 154-61.

[50] Harm A.W.M, Tiddens HA.

Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis.

Pediatric Respiratory Reviews. 2006; 7: 202-8.

[51] Tiddens HA.

Detecting early structural lung Damage in cystic fibrosis.

Pediatr Pulmonol 2002 ; 34 : 228-31.

[52] De Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, et al;

Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. Eur Respir J 2004; 23: 93-7.

[53] Stick SM, Brennan S, Murray C, et al.

Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening.

J Pediatr 2009;155:623e1-8e1.

[54] Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al.

Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am

J Respir Crit Care Med 2009;180:146-52.

[55] Ranganathan SC, Goetz I, Hoo AF, et al.

Assessment of tidal breathing parameters in infants with cystic fibrosis.

Eur Respir J 2003;22:761-6.

[56] Linnane BM, Hall GL, Nolan G, et al.

Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening.

Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1238-44.

[57] Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, et al.

Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath wash out versus raised volume tests.

Thorax 2007;62:341-7.

[58] Pini I., Bremont F., Clément A., Sardet A.,

Prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose chez l'enfant Arch. Pédiatr. 2001; 8, suppl.5 856-883

[59] Navarro J., Bellon G.

La mucoviscidose : de la théorie à la pratique 2<sup>ème</sup> édition  
Montpellier, Ed. Espaces 34, 2001, 311 p.

[60] Conférence de consensus

Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose

Paris, nov.2002, [www.anaes.fr-rubrique\"publication](http://www.anaes.fr-rubrique\)

Rev Mal Respir 2003 ; 20 : 149-57.

[61] Sardet A.

Traitement anti-infectieux en dehors du Pseudomonas aeruginosa Archives de Pédiatrie 2003 ; 10( suppl.2) : 347-351

[62] Bergogne-Berezin E., Bert F., Bingen E., Eveillard M., et al.

Pseudomonas aeruginosa : son role dans les infections respiratoires

Paris, Ed. Phase 5, 2002, 87p.

[63] Cacheux-Tolon A.

Mucoviscidose et Pseudomonas aeruginosa : prévention au cabinet dentaire-112p.

Th. : Pédodontie, Toulouse, 1996, n°96-TOU3-3046

[64] Hoiby N.

Pseudomonas in Cystic Fibrosis : past, present, future The Fourth Joseph Levy Memorial Lecture. Berlin, June 1998

[65] Megharbi S.

Infections à *Pseudomonas aeruginosa* Th. Pharmacie,  
Toulouse, 2001, TOU3 2090

[66] Aubron C., Rapp C., Parienti J.J., Patey O.

Actualité de l'antibiothérapie inhalée dans les infections respiratoires à  
*Pseudomonas aeruginosa*

Médecine et Maladies Infectieuses 2002 ; 32 : 460-467

[67] Sermet-Gaudelus I., Hubert D., Turk D.

Le concept d'antibiothérapie inhalée dans la mucoviscidose.

A propos d'une forme galénique adaptée de la tibramycine

Arch.Pédiatr.2001; 8 suppl.5 : 884-893

[68] Durieu I, Nove Josserand R.

Cystic fibrosis in 2008.

Rev Med Interne 2008;29:901-7.

[69] Calvo P., Baldi M, Lerro P, Bignamini E, et al.

Crohn disease and cystic fibrosis.

Digestive and liver disease 2006; 38: A87-A120

[70] Durieu I.

La mucoviscidose à l'âge adulte

La revue du praticien 1997 Jan ; tome 11, 366 : 28-31

[71] Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al.

Diabetes: A major comorbidity of cystic fibrosis.

Diabetes Metab 2005;31:221-32.

[72] Turck D.

Quelle influence de l'état nutritionnel sur l'évolution

de la mucoviscidose : Aspect physiopathologique des troubles  
nutritionnels au cours de la mucoviscidose.

Arch Pediatr 2003;10(Suppl. 3):413-20.

[73] Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al.

Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis.

J Pediatr 2008;152:540-5.

[74] Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al.

Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes.

J Pediatr 2005;146:681-7.

[75] Sims EJ, Green MW, Mehta A.

Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes.

Diabetes Care 2005;28:1581-7.

[76] Zamora MR, Edwards LB, Weill D, et al.

Impact of cystic fibrosis-related diabetes on lung transplant outcomes.

J Heart Lung Transplant 2004;23(Suppl. 2):93.

[77] Andersen HU, Lanng S, Pressler T, et al.

Cystic fibrosis-related diabetes: The presence of microvascular diabetes complications.

Diabetes Care 2006;29:2660-3.

[78] Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al.

Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes.

Diabetes Care 2007;30:1056-61.

[79] A. Khammar et al.

Archives de Pédiatrie 2009;16:1540-1546

[80] Ott SM, Aitken ML.

Osteoporosis in patients with cystic fibrosis.

Clin Chest Med 1998; 19: 555-600

- [81] Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM.  
Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis.  
Chest 1994; 106: 1124-8
- [82] Foucaud P, Borel B, Béal G, Bellaiche M, Lenoir S, Missonnier S.  
La mucoviscidose chez l'enfant  
Méd Thér 1997 ; 3 : 443-650
- [83] Lenoir G.  
Dépistage et prise en charge de la mucoviscidose : mise en place du rôle de chacun  
J. Pédiatr . Puériculture 2002 ; 15 : 372-376
- [84] Storini V., Claustres M., Chinet T., Ravilly S.  
Diagnostic de la mucoviscidose  
Arch. Pédiatr. 2001 ; 8, suppl . 5 : 818-832
- [85] Rosenstein B.J. ; Cutting G.R.  
The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement  
J.Pediatr.1998; 132: 589-595
- [86] Farrell P., Kosciak R.  
Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for  $\Delta F508$  cystic fibrosis.  
Pediatrics 1996; 97: 524-528
- [87] Warren W., Hamosh A., Egan M., Rosenstein B.  
False positive results of genetic testing in cystic fibrosis  
Pediatr 1997; 130: 658-660
- [88] Feldmann D., Desmarquest P., Houdayer C., Clément A. et al.  
CFTR gene mutations in patients with border range sweat tests  
Eur J Hum Genet 1998; 6(suppl 1): 51

[89] Alton E., Currie D., Logan-sinclair R., Warner J. et al.  
Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis.  
Eur Respir J 1990; 3: 922-926

[90] Roussey M.  
La mucoviscidose, Fev 2000  
<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediztrie/mucoviscidose.htm>

[91] Kaplan J., Delpech M.  
Biologie moléculaire et médecine-2ème édition  
Paris, 2d.Flammarion 1993, 790 p.

[92] Paterlini P., Bréchet et al.  
Archives de pédiatrie 18 (2011) 111-118

[93] Munck A. et al.  
Archives de Pédiatrie 2008;15:S1-S6

[94] McKay K., Waters D., Gaskin K.  
The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in  
new South  
Wales.  
J Pediatr 2005;147:S47-50.

[95] Mastella G., Zanolla L., Castellani C. et al.  
Neonatal screening for cystic fibrosis : long-term clinical balance.  
Pancreatology 2001;1:531-7.

[96] Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al.  
Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of  
cystic fibrosis  
diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region  
(Brittany).  
Pediatr Pulmonol 2003;35:342-9.

[97] Brouard J, Lecoq I, Viel JF, et al.

Evaluation of diagnosis and followup in screened children with cystic fibrosis in Normandy. Arch

Pediatr 2001;8(suppl 3):603-9

[98] Grosse SD, Boyle CA, Botkiu JR et al.

Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation

of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs.

MMWR Recomm Rep 2004;53:1-36.

[99] Grosskopf C., Farriaux J.P., Vidailhet M., Briard M.L., et al.,

Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : mise en place et organisation

Archives de Pédiatrie 2003 ; 10 (suppl.2) : 364-369

[100] Rault G., Roussey M., Desrues B., Tutck D., et al.

Mucoviscidose: Recommandation pour l'organisation des centres et réseaux de soins

Arch.Pédiatr. 2001 ; 8, suppl.5 : 802-817

[101] Shwachman H, Kulczycki LL

Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: Studies made over a five- to fourteen-year period

Am J Dis Child 1958; 96: 6-15

[102] Ramsey B.

Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis.

N ENGL J Med 1996; 335: 179-18

[103] Hordvick NL, Sammut PH, Judy CG, et al.

Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis.

Pediatr Pulmonol 2002 ; 34 : 287-96

[104] Berge MT, Wiel E, Tiddens HA, et al.

DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study.

J Cyst Fibros 2003;2:183-8.

[105] Wark P, McDonald VM.

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis.

Cochrane Database Syst Rev 2009;(2): CD001506.

[106] Lands LC, Stanojevic S.

Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis.

Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD001505.

[107] Balfour-Lynn IM, Welch K.

Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis.

Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD001915.

[108] Ribeiro CM, Hurd H, Wu Y, et al.

Azithromycin treatment alters gene expression in inflammatory, lipid metabolism, and cell

cycle pathways in well-differentiated human airway epithelia.

PLoS One 2009;4:e5806.

[109] Southern KW, Barker PM, Solis A.

Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2): CD002203.

[110] Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al.

Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial.

Thorax 2006;61:895-902.

[111] Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al.

Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA

2003;290:1749-56.

[112] Tramper-Stranders GA, Wolfs TF, Fler A, et al.

Maintenance azithromycin treatment in pediatric patients with cystic fibrosis: long-term outcomes related to macrolide resistance and pulmonary function.

Pediatr Infect Dis J 2007;26:8-12.

[113] Moran F, Bradley J

Non-invasive ventilation for cystic fibrosis.

Cochrane Database Syst Rev 2003 (2) : CD002769.

[114] Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR

Outcomes of intensive care unit in adults with cystic fibrosis.

Am J Respir Crit Care Med 2001 ; 163 : 335-8.

[115] Henderson WR, Astley SJ, McCreedy M, Kushmerick P et al.

Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and healthy control subjects.

J Pediatr 1994; 124: 400-408

[116] <http://www.aflm.org>

Informations et conseils pour le traitement de la mucoviscidose

[117] Munck A., Navarro J.

Prise en charge nutritionnelle de la mucoviscidose à l'âge pédiatrique

Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 396-401

[118] Starck LJ, Mulvihill MM, Powers S, Jelalian E et al.

Behavioral intervention to improve caloric intake of children with cystic fibrosis treatment versus wait list control.

J. Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 22: 240-253

[119] Steinkamp G, Vonderhardt H.

Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feeding in cystic fibrosis.

J Pediatr 1994; 124: 244-249

[120] Navarro J, Ghisolfi J.

Nutrition et mucoviscidose.In

Traité de nutrition pédiatrique.

Paris : Maloine, 1993 : 597-609

[121] Henderson WR, Astley SJ, McCreedy M, Kushmerick P et al.

Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and healthy control subjects.

J Pediatr 1994; 124: 400-408

[122] <http://www.aflm.org>

Informations et conseils pour le traitement de la mucoviscidose

[123] Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, et al.

Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin.

Arch Dis Child 2002;87:430-1.

[124] Franzese A, Spagnuolo MI, Sepe A, et al.

Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosisrelated

diabetes

Diabetes Care 2005;28:2333.

[125] Rolon MA, Benali K, Munck A, et al.

Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: Clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy.

Acta Paediatr 2001;90:860-7.

[126] Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H et al.

Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations.

N Engl J Med 2003 ; 349 :1433-41.

[127] Albert-Gérard Logeais.

Mucoviscidose : quelle est la place des associations de malades dans la nouvelle organisation des soins

La Revue du Praticien 2003,53:121-122.

[128] About the Cystic Fibrosis Foundation sur

<http://www.swamppopmusicfest.com> .

[129] [www.cff.org/](http://www.cff.org/) site de la Cystic Fibrosis Foundation

[130] Le site de l'European Cystic Fibrosis Society en donne une liste non exhaustive sur ses pages web voir (en) [www.ecfsoc.org](http://www.ecfsoc.org)

[131] Prise en charge de la mucoviscidose en affection de longue durée , point de repère, mars 2007, sur <http://www.ameli.fr>

[132] Lieu TA, Ray GT, Farmer G, Shay GF.

The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization.

Pediatrics. 1999 Jun;103(6):

[133] Johnson JA, Connolly MA, Jacobs P, Montgomery M et al.

Cost of care for individuals with cystic fibrosis: a regression approach to determining the impact of recombinant human DNase.

Pharmacotherapy.

1999 Oct;19(10):1159-66.