

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 01

LA MUCOVISCIDOSE CHEZ L'ENFANT AU MAROC :
RESULTATS D'UNE ENQUÊTE NATIONALE MULTICENTRIQUE
(A PROPOS DE 43 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 05 Janvier 2018

PAR

Mme. Yasmina TAOUFIK BEN CHEKROUN

Née le 09 Mai 1991 à Meknès

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Mucoviscidose – Enfant – Gène CFTR – Test de la sueur –
Biologie moléculaire.

JURY

Mr. A. EL HASSANI
Professeur de Pédiatrie

Mme. A. HASSANI
Professeur de Pédiatrie

Mr. O. AGADR
Professeur de Pédiatrie

Mme. N. EL HAFIDI
Professeur de Pédiatrie

Mr. A. IBRAHIMI
Professeur de Biologie Moléculaire

Mr. R. ABILKASSEM
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes très chers parents :

BEN CHEKROUN KAMAL et BEN EL HAJ SOULAMI NABILA

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont vous ne cessez de me combler. Merci d'avoir toujours privilégié notre avenir et notre bonheur à mes frères et à moi. Merci de m'avoir permis de faire des études longues, et d'avoir cru en moi. Que ce travail vous soit un gage de remerciements. Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie .

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père :

Tu as su guider mes pas depuis mon jeune âge, tu as toujours été présent pour moi , tu m'as toujours écoutée pendant des heures et su me conseiller, tu as toujours été pour moi la source de sagesse .

Le plus beau cadeau que je puisse te faire, est de te rendre fier , j'espère qu'aujourd'hui tu es fier de la personne que je suis .

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore.

Merci pour tout l'amour et toute la tendresse que tu m'as apportés et que tu continues à me donner. J'admire ta tolérance, ton humilité, ta sensibilité et ta force de caractère. Merci pour ton soutien indéfectible dans mes études. Je t'aime très fort .

Que Dieu tout puissant te protège et me donne l'occasion de prendre soin de toi et de te rendre heureuse comme tu l'as toujours fait pour moi .

A mon petit frère : Docteur Rêda Ben Chekroun

Tu as toujours été pour moi et tu resteras mon petit frère, avec qui j'ai passé ma tendre enfance, je me sentirai toujours protectrice pour toi et je prie Dieu de me permettre d'être toujours là pour toi .

Je te remercie pour ces années qu'on a partagées ensemble, ces rires , ces joies , ces disputes , ces prises de têtes. Ces beaux moments qui ont marqué ma vie d'étudiante en médecine à tes côtés, mon frère ; mon colocataire .

J'espère avoir été un exemple pour toi ; je te souhaite une longue vie , que Dieu te protège et te procure santé , joie et réussite dans ta carrière de médecine .



A ma petite sœur chérie : Mouna Ben Chekroun

Tu es ce rayon de soleil qui illumine notre petite famille , tu es la douceur et l'innocence incarnées .

Je te souhaite tout ce qui est de beau dans ce monde , tu mérites le meilleur ma petite sœur chérie, que Dieu t'aide à réaliser tes projets, tes rêves (à aller en Australie avec moi , ohh mon Dieu les Kangourou : help...)

A la mémoire de mon oncle : Docteur Azeddine Ben Chekroun

La vie nous a privé de toi si tôt, tu étais une personne généreuse et dévouée: ta famille , ton entourage , tes amis , tes patients , en témoignent . Tu nous as marqué par ton joli sourire qui ne t'a jamais quitté, ta bonne humeur et ton aura distinguées .

Je garde en moi ton image, tes conseils, tes encouragements, tu es l'exemple pour moi du vrai médecin ; la définition même . Avec tes sacrifices et ton humanité; tu as su honorer ce métier noble: j'espère un jour pouvoir te rendre fier là où tu es. Que Dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon oncle .

A mes chers tantes et oncles de la grande famille Ben Chekroun :

Aux personnes qui m'ont toujours aidée et encouragée, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnée durant mon chemin d'études supérieures . Que ce travail soit un témoignage de tendresse et d'amour : Que Dieu vous protège et vous préserve .

A mon oncle Hassan et sa tendre épouse Fouzia Oukili :

Vous avez toujours été là pour moi ; avec votre présence ; vos conseils précieux; vos prières ; vos encouragements .

J'ai partagé avec vous des moments merveilleux; que Dieu tout puissant vous protège . Je tiens à vous exprimer tout mon respect et mon amour. Soyez assurés de ma reconnaissance sincère . Que ce travail soit le témoignage de la profondeur de mes sentiments et ma gratitude

A ma cousine, ma soeur, ma jumelle : Salma Ben Chekroun

Je remercie le grand Dieu , de nous avoir réunies depuis notre tendre enfance. Je me souviens de tous ces moments agréables, sincères et heureux passés avec toi , lorsqu'on dansait et chantait du Lorie , lorsqu'on passait des heures à parler et à rire de tout et de rien.

Tu as toujours cru en moi et tu m'as toujours encouragée , je suis chanceuse de t'avoir, on se ressemble tellement que je dirai que tu es mon autre .

Que ce travail soit l'expression et le témoignage de l'amour et la gratitude que je te porte



A Karim Boucetta

A ce jeune homme qui est rentré tout doucement dans la vie de ma salma et l'a remplie de joie et de bonheur, je t'ai apprécié dès le premier contact ; et je tiens à te dire à quel point je te respecte ; tu as été un ami et un frère fidèle pour moi . De bons souvenirs nous ont unis et les meilleurs sont à venir

Que Dieu bénisse votre union

A ma Rim adorée ;

Ma cousine, ma soeur, avec qui j'ai partagé des moments agréables et inoubliables , je me rappelle de tous ces instants ... je te remercie d'avoir toujours été là pour moi , tes conseils m'ont été précieux, tu as toujours été d'une écoute attentive , merci pour tes encouragements et pour ta présence .

Nos fous rires , nos soirées pyjamas , et surtout nos prises de tête ont donné des couleurs à notre relation si spéciale .

Que Dieu te protège et te donne le courage pour voire briller la future biologiste mini Aicha.

A ma très chère Kniza d'amour ,

En pensant à toi , tout me traverse l'esprit ; depuis le premier jour quand on s'est parlées à la faculté de médecine au tp de biophysique... eh! oui je m'en souviens comme si c'était hier. Je remercie le grand Dieu de nous avoir réunies .

Tous les mots ne suffiront pas pour t'exprimer mes sincères sentiments envers toi , mais j'en ai pas besoin car tout en moi te l'exprime jour après jour , tu es la personne la plus proche de mon coeur , de mes pensées , tu me connais à ma vraie valeur et tu m'as toujours rappelée qui je suis .

Je tiens à te dédier ce travail , en témoignage de tout le respect que je porte pour toi Docteur KENZA Zniber , et je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi pour m'aider à réussir et à avancer et surtout pour ta motivation sans faille .

Que Dieu t'unisse avec l'homme qui te méritera, tu es ma perle . Je t'aime



A mes très chères amies Samia Tligui et Yousra Madidi

La vie m'a gatée , car elle m'a entourée de personnes aussi précieuses et rares que vous êtes. Vous êtes plus que des simples amies ;vous m'êtes très chères et proches de mon coeur, mes soeurs d'amour . Je tiens à vous remercier pour les bons moments et les souvenirs uniques qui nous on réunies , vous êtes des exemples pour moi , vos valeurs, votre douceur , votre générosité m'ont toujours marquées. Je ne cesserai de vous remercier pour tout votre soutien et votre présence , vos mots , vos encouragements . Que ces quelques mots soient l'expression de mes sincères sentiments et le témoignage de tout l'amour et le respect que je vous porte .

A Lalla Fatima Cherkaoui,

Une dame aussi belle et gracieuse , j'ai eu la chance de te cotoyer , de t'apprécier , d'apprendre de toi la féminité et la classe qu'une femme devrait avoir. Ton sourire et ta bonne humeur m'ont marqué. Je te remercie pour la tante et l'amie que tu as su être , tu as vécu avec nous , kenza ta nièce adorée et moi , tous nos moments de bonheur et de craintes aussi , tu as su nous éclairer avec tes mots et ta sagesse .

Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir ouvert l'espace de chez toi, de tes bras et de ton coeur.

Que ce travail soit pour toi un témoignage d'amour; de reconnaissance et de gratitude .

Que Dieu te protège et veille sur tes adorables garçons: Adil et Karim .

A ma chère FZ Bennis ,

L'internat nous a réunies certes, les dures gardes nous ont renforcées. J'ai trouvé en toi l'amie et la confidente. Je me plaignais sans cesse, tu étais là . Nous avons partagé de très bons moments; et c'est parce que nos plus belles conneries et nos fous rires sont devenus nos plus beaux souvenirs et c'est parceque nos points communs sont nombreux... je tiens à t'exprimer à travers ces quelques mots mes sentiments les plus sincères .



A mon cher ami Amine Ktiri;

C'est avec un grand plaisir que je formule cette dédicace amplement méritée.

Fidélité, gentillesse, sincérité, restent les maîtres clefs des raisons pour lesquelles, je tiens à te remercier chaleureusement. Je te remercie pour ces bons moments passés ensemble depuis le premier jour qu'on s'est connus, c'était tellement simple et évident qu'une amitié sincère et innocente naît entre nous deux, j'ai trouvé en toi le frère et l'ami fidèle, qui m'a toujours guidé avec ses conseils et son soutien infaillible, et qui m'a consolé dans les durs moments.

Que Dieu te protège et te guide dans ta carrière de futur brillant cardiologue. Je tiens à t'exprimer tout le respect et l'admiration que j'ai pour toi. Gardes ton sourire du petit enfant en toi. Nos fous rires et nos gardes si spéciales me manquent. Reviens vite.

A mon très cher ami Saad Ben Chekroun,

Des mots; des lignes; des pages ne suffiront pas pour décrire tout l'estime que j'ai pour toi. Tu as toujours été l'ami et le frère veillant et protecteur, et surtout très proche de moi. Fous rires, joie et bonheur nous ont toujours rapprochés, tu as été et tu es mon confident, tes conseils et tes encouragements m'ont toujours éclairés, je tiens à t'exprimer tout l'estime et le mérite que je porte pour toi.

Ton soutien infaillible, ta patience sont uniques. Notre amitié m'est précieuse et j'espère qu'elle sera éternelle.

Tu portes mon nom, c'est pas pour rien que je t'apprécie et que je te respecte énormément.

Merci d'être là pour moi, ne changes jamais mon ami.

Que Dieu te protège et t'aide à accomplir tous tes projets, pour qu'un jour tu deviennes le brillant ophtalmologue.

A mes amis et docteurs : Zineb Mehssani; Aziz Ghanam; Omar El oufir; Jalal Tagueniti; Mohamed Bennasser; Salma Mechhor; Manal Cherkaoui; Mohamed Afrikh; Adib; Omar Lazrek; Lamia Khelifi, Sara Hassani, Meriem Elghanmi, Mehdi Taher; Ilyass Touzani; FZ Yatribi.....Au nom d'agréables souvenirs partagés ensemble et en témoignage de notre amitié;

A tous les internes du CHU-Rabat, anciens, promotionnaires et jeunes;

Je vous dédie ce travail en témoignage du respect et de la reconnaissance que je vous dois.



Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur Amine E.L. Hassani

Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance. J'espère que ce modeste travail vous aura rapporté de la nouveauté dans la thématique de la mucoviscidose au Maroc .



A notre maitre et rapporteur de thèse

Madame Hassani Amale

Professeur de Pédiatrie

J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous durant ces quelques mois ; lorsque j'étais interne en pédiatrie au sein de votre service : vous m'avez accueillie le premier jour avec un joli sourire et une gentillesse bien marquée . Vous m'avez guidée dans mes débuts en pédiatrie, puis dans mon travail et je vous remercie vivement de votre confiance et de vos encouragements .

Je tiens à vous remercier chaleureusement de m'avoir confié ce travail et de la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de cette thèse. Vous avez su partager et me transmettre votre savoir tant dans le domaine de la recherche que de l'enseignement et je vous en suis sincèrement reconnaissante. Je vous remercie également pour votre écoute bienveillante qui m'a été précieuse, particulièrement en fin de thèse . Cette expérience à vos côtés aura été pour moi très enrichissante, tant sur le plan humain que professionnel. Je vous remercie d'avoir examiné et lu d'un œil critique mon travail, me permettant ainsi de l'améliorer. J'espère que l'expert du domaine que vous êtes a néanmoins trouvé le plaisir à lire l'ensemble de ce travail, c'est grâce à vous que le projet pourra s'inscrire dans une continuité. Je suis honorée que vous soyez rapporteur de ce travail .



A mon Maître et juge de thèse

Monsieur Azzedine Ibrahimi

Professeur de Biologie Moléculaire

Je suis honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury de ce travail. Votre renommée dans la biologie moléculaire et votre expertise dans le monde de la génétique permettra des discussions enrichissantes. Votre présence me touche et m'honore .



A mon Maître et juge de thèse

Monsieur Agadr Aomar

Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service de pédiatrie il y a quelques mois ; et de m'avoir fait confiance tout au long de mon passage qui a été une expérience intéressante. Merci aussi d'avoir accepté la réalisation de ce travail au sein de votre service et d'avoir accepté d'être membre du jury .



A mon Maître et juge de thèse

Madame El Hafidi Naima

Professeur de Pédiatrie

*Qu'il me soit permis de vous exprimer ici toute ma reconnaissance pour m'avoir fait
l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre expérience dans le domaine de
la mucoviscidose nous sera enrichissante et nous guidera dans cette maladie orpheline .
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.*



A mon Maître et juge de thèse

Monsieur Abilqassem Rachid

Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai un profond respect pour le travail que vous faites. J'ai beaucoup apprécié mon passage dans votre service. Merci pour vos cours, vos réponses à toutes nos questions et tout simplement votre présence. Votre analyse sur le sujet est d'une grande importance, du fait de vos compétences et votre expertise dans le domaine. Je tiens à vous exprimer tout mon respect. Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.





Liste des illustrations

Liste des abréviations :

ABC	: ATP-Binding Cassette
ABCD	: Absence bilatérale des canaux déférents
ABPA	: Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ACE	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine diphosphate
AFE	: Accélération du flux expiratoire
ALAT	: Alanine aminotransférase
ALD	: Affection de longue durée
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ARN	: Acide ribonucléique
ARN m	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ATP	: Acide désoxyribonucléique
BCG	: Vaccin bilité de Calmette et Guérin
BGN	: Bacille gram négatif
BPP	: Bronchopneumopathie
CA	: Coefficient d'absorption
CD4 ;8	: Complément de différenciation
CF	: Cystic fibrosis
CFE	: Cystic Fibrosis Europe
CFF	: Cystic Fibrosis Foundation
CFRD	: Cystic fibrosis related disease
CFTR	: Cystic fibrosis transmembrane regulator
CGP	: Cocci gram positif
Cm	: centimètre
CMB	: Concentration minimale bactéricide
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CPT	: Capacité pulmonaire totale

CRCM	: Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
CRF	: Capacité résiduelle fonctionnelle
CRP	: Protéine réactive -c-
CVF	: Capacité vitale fonctionnelle
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DDB	: Dilatation diffuse des bronches
DDP	: Différence de potentiel
DEM 25-75	: Débit expiratoire médian entre 25 et 75 % de la capacité vitale
DHA	: Déshydratation aigue
DMO	: Densité de masse osseuse
DPN	: Dépistage prénatal
DS	: Déviation standard
DTM	: Domaine trans-membranaire
ECBC	: Examen cyto bactériologique des crachats
EFR	: Explorations fonctionnelles respiratoires
ENaC	: Epithelial Na Channel
EP	: Extraits pancréatiques
FC	: Fréquence respiratoire
FID	: Fosse iliaque droite
FR	: Fréquence respiratoire
GB	: Globules blancs
GCS	: Score de Glasgow
GGT	: Gamma gulamyl transférase
GIP	: Glucose-dependent insulintropic peptide
GLP-1	: Glucagon-like peptide-1
GMP	: Guanosine monophosphate
GR	: Globule rouge
HAS	: Haute autorité de santé
Hb	: Hémoglobine
HCO ₃ ⁻	: Ion bicarbonates
HER	: Hopital d'enfants de Rabat
HI	: Haemophilus influenzae
HIV	: Virus d'immunodéficience humain

HLA	: Human leucocyte antigen
HMVIM	:Hôpital Mohammed V d'instrucion militaire
HPGO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HRB	: Hyperréactivité bronchique
HSMG	: Hépatosplénomégalie
Ht	: Hématocrite
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
HTP	: Hypertension portale
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IMC	: Index de masse corporelle
IPE	: Insuffisance pancréatique exocrine
IPP	:Inhibiteurs de la pompe à protons
IRC	: Insuffisance respiratoire chronique
IV	: Intra-veineux
Kb	: kilobases
Kg	: kilogrammes
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LPC	: Liquide péri-ciliaire
mEq/L	: milliéquivalent par litre
mg	: milligramme
mL	: millilitre
MV	: mucoviscidosique
NBF	: Nucléotides intracytoplasmiques
NEDC	: Nutrition entérale à débit continu
NFS	: Numération formule sanguine
ng	: nanogrammes
NIH	: National institutes of health
NO	: Monoxyde d'azote
NO ₃ -	: Ion nitrate
NOS	: Monoxyde d'azote synthétase
O ₂	: Oxygène
ORCC	: Canal chlore rectifiant sortant

ORL	:Oto-rhino-laryngologie
PA	: Pseudomonas aeruginosa
PAL	: Phosphatase alcaline
PAP	: Protéine associée à la pancréatite
PCR	:Polymerase chain reaction
PH	: Potentiel hydrogène
PKA	: Protéine kinase A
PNI	: Programme national d'immunisation
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PNS	: Polypose naso-sinusienne
PQT	: Plaquettes
RFM	: Registre français de la mucoviscidose
RGO	: Reflux gastro oesophagien
ROMK	: Canaux K ⁺ à rectification entrante
ROR	: Rougeole oreillons rubéole
SA	: Staphylocoque aureus
SaO ₂	:Saturation pulsée en oxygène
SARM	: Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline
SASM	: Staphylocoque aureus sensible à la méthicilline
T°	: Température
TDM	: Tomodensimétrie
TGF	: Transforming growth factor
TIR	: Trypsine immunoréactive
TMD	: Transmembrane domain
TNF	: Alpha tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
UFC	: Unité formant colonie
VAS	: Voies aériennes supérieures
VEMS	: Volume expiratoire maximal par seconde
VHB	: Virus hépatite B
VS	: Vitesse de sédimentation

Liste des figures

Figure 1 : Guido FANCONI

Figure 2 : Dorothy Hansine Andersen

Figure 3 : Mode de transmission de la mucoviscidose

Figure 4 : La localisation du gène CFTR sur le chromosome 7

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

Figure 6 : Structure du canal CFTR

Figure 7 : Mécanisme d'ouverture du canal CFTR

Figure 8 : Représentation schématique des différents canaux ioniques de la cellule épithéliale respiratoire.

Figure 9 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (D'après Welsh et Vankeerberghen)

Figure 10 : Défaut sur la protéine CFTR selon la classe de mutation du gène CFTR

Figure 11 : Prévalence approximative de la mucoviscidose dans certains pays

Figure 12 : Illustration de l'altération de la cellule respiratoire mucoviscidosique

Figure 13 : Mécanismes supposés responsables de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose

Figure 14 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

Figure 15 : Le pourcentage de chaque sexe dans notre série

Figure 16 : Le pourcentage de recrutement des cinq sites

Figure 17 : L'origine géographique des patients

Figure 18 : Age au début des symptômes/ Age au Diagnostic/Délai diagnostic (en mois)

Figure 19 : Répartition des patients selon l'année de recrutement au CHU

Figure 20 : La consanguinité chez les parents

Figure 21 : Signes néonataux retrouvés

Figure 22 : Motifs d'hospitalisation des patients

Figure 23 : Les signes cliniques retrouvés chez nos patients par ordre de fréquence

Figure 24 : Données anthropométriques chez nos patients selon les déviations standards

Figure 25 : Données anthropométriques chez nos patients selon les déviations standards

Figure 26 : Valeurs du chlore sudoral : Test de la sueur

Figure 27 : Répartition des mutations génétiques retrouvées chez nos patients

Figure 28 : Pourcentage des germes retrouvés dans les ECBC des patients

Figure 29 : Aspects retrouvés sur la TDM thoracique

Figure 30 : Radiographie thoracique de face en inspiration

Figure 31 : Radiographie thoracique de face en inspiration

Figure 32 : TDM thoracique en coupe axiale

Figure 33 : TDM thoracique en coupe axiale

Figure 34 : Paramètres à l'EFR réalisée chez dix enfants

Figure 35 : Différentes modalités thérapeutiques prescrites chez nos patients

Figure 36 : Les complications ayant marqué l'évolution de nos patients

Figure 37 : Radiographie du thorax de face

Figure 38 : TDM thoracique en coupe axiale

Figure 39 : TDM thoracique en coupe axiale

Figure 40 : Estimation de la prévalence de la mucoviscidose pour 100 000 habitants dans le monde

Figure 41 : Prévalence de la mucoviscidose en France au cours des années: de 1992 à 2015

Figure 42 : Prévalence de la mucoviscidose par département en France

Figure 43 : Répartition des patients de la cohorte maghrébine de Lyon selon leur pays d'origine

Figure 44 : Organes touchés au cours de la mucoviscidose

Figure 45 : Hippocratisme digital chez un enfant

Figure 46 : Radiographie thoracique de face chez un patient à un stade évolué de la maladie

Figure 47 : Radiographie thoracique de profil chez le même patient

Figure 48 : TDM thoracique en coupe axiale : *Impactions mucoïdes et bronchocèles*

Figure 49 : TDM thoracique en coupe axiale : *Epaississement des parois bronchiques*

Figure 50 : Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge, au cours de la mucoviscidose

Figure 51 : *Haemophilus influenzae*

Figure 52 : *Staphylococcus aureus*

Figure 53 : *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 54: Evolution naturelle de l'atteinte à *Pseudomonas aeruginosa*

Figure 55 : Répartition des pathologies hépatiques et digestives retrouvées au cours de la mucoviscidose selon les classes d'âge en France

Figure 56 : Mesures de la ddp transépithéliale nasale chez un patient CF et un témoin normal

Figure 57 : Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose d'après le rapport HAS 2009

Figure 58 : Médiane de survie au fil des années

Figure 59 : Impact de l'infection à PA sur la fonction respiratoire au cours de la mucoviscidose

Figure 60 : Prévalence annuelle de l'utilisation de trois classes d'antibiotiques inhalés chez des patients recevant des antibiotiques inhalés du registre américain de *la mucoviscidose*

Liste de tableaux

Tableau I : Données anthropométriques chez nos patients

Tableau II : Répartition des mutations trouvées selon le nombre et le pourcentage

Tableau III : Incidence de la mucoviscidose dans le monde en 2004 selon l'OMS

Tableau IV : Caractéristiques de la population atteinte de mucoviscidose en France , par sexe et âge

Tableau V : Prévalence des 40 mutations les plus fréquentes en France

Tableau VI : Spectre des mutations du gène CFTR dans la population tunisienne selon T.Messaoud et al (2005)

Tableau VII : Comparaison des caractéristiques (Sexe Ratio, cosanguinité) de la mucoviscidose selon le pays

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques diagnostiques de la mucoviscidose en France, en Tunisie et dans notre série

Tableau IX : Surveillance de la fonction respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose

Tableau X : Le spectre bactériologique chez nos patients en comparaison avec celui des enfants mucoviscidosiques âgés de 0 à 14 ans en France selon le RFM de 2015

Tableau XI : Comparaison du diabète de la mucoviscidose avec le diabète de types 1 et 2

Tableau XII : Pathologies associées, complications et éléments de morbidité au cours de la mucoviscidose retrouvés dans différentes les séries

Tableau XIII : Les signes cliniques caractéristiques de la mucoviscidose, *retenus par la conférence de consensus de la Cystic Fibrosis Foundation en 2007*

Tableau XIV : Interprétation du test de la sueur selon les valeurs du chlore sudoral

Tableau XV : Situations pathologiques entraînant une élévation de la concentration sudorale du chlorure de sodium

Tableau XVI : Les mutations les plus fréquentes du gène CFTR selon les pays

Tableau XVII : Facteurs influençant le pronostic de la mucoviscidose

Tableau XVIII : Evolution et suivi des patients

Tableau XIX: Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose selon la *Société française de pédiatrie*

Tableau XX : Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie parentérale dans la mucoviscidose selon la *Société française de pédiatrie*

Tableau XXI : Principaux ATB utilisés par voie orale dans l'infection à PA

Tableau XXII : Spécialités utilisées pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine en France

Tableau XXIII : Recommandations concernant les suppléments vitaminiques au cours de la mucoviscidose en France

Tableau XIV : Recommandations diététiques pour le nourrisson atteint de mucoviscidose

Tableau XXV : Principales actions thérapeutiques dans les différentes séries

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Quand penser à la mucoviscidose ?

ANNEXE 2 : Physiopathologie de la mucoviscidose et différentes stratégies thérapeutiques

ANNEXE 3 : Score de Brasfield

ANNEXE 4 : Score de Shwachman

ANNEXE 5 : Score de Helbich

ANNEXE 6 : Définition des exacerbations aiguës

ANNEXE 7 : Posologies des antibiotiques dans la mucoviscidose

ANNEXE 8 : Recommandations diététiques pour les nourrissons atteints de mucoviscidose



Sommaire

Introduction	1
Historique	4
Génétique	8
1-Généralités	9
2-Le gène CFTR	10
3-La protéine CFTR	11
a-Structure de la protéine CFTR	11
b- Localisation	12
c-Rôles de la protéine CFTR	12
c-1 La protéine CFTR est un canal chlore	12
c-2 CFTR régulateur d'autres canaux ioniques	13
c-3 Autres rôles de CFTR	15
c-4 CFTR et inflammation	15
4. Les mutations de la protéine CFTR	16
a-Classification des mutations	16
b- Distribution géographique des mutations du gène CFTR	19
c. La relation génotype-phénotype	20
1. Généralités sur les corrélations génotype-phénotype	20
2. Gènes modificateurs	20
2-1. Gènes liés à la défense antimicrobienne	21
2.2. Gènes liés à la réponse immuno-inflammatoire	21
2.3. Gènes liés au système élastase-antiélastase	22

Physiopathologie	23
1-Les poumons	24
1-1-Le liquide de surface des voies aériennes	25
1-1-1-L'hypothèse de la diminution du volume des sécrétions	25
1-1-2-L'Hypothèse de l'élévation de la concentration de sodium dans les sécrétions	25
1-2-L'infection des voies aériennes	26
1-2-1-Les germes responsables	27
1-2-2-Facteurs de l'adhérence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28
1-2-3-Destruction de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> par l'internalisation CFTR dépendante	28
1-3-L'Inflammation des voies aériennes	28
2. Pancréas	31
A. Atteinte exocrine	31
B. Atteinte endocrine	32
3. Atteinte hépatobiliaire]	33
4-Atteinte génitale	34
Patients et méthodes	36
1-Présentation de l'étude	37
2-Objectifs de l'étude	37
3-Recueil des données	37
4-Les critères d'inclusion	37
5-Sources des données	37
6-Données analysées	38

Résultats	43
I -Analyse des observations	44
1-Caractéristiques générales des patients.....	44
1-1 :Nombre des patients	44
1-2 :Le pourcentage de recrutement des malades	45
2-Données épidémiologiques	45
2-1-Originé géographique des patients	45
2-2-Age au Diagnostic/Age au début des symptômes	46
2-3-Année de recrutement au CHU	47
3-Antécédents	48
3-1 La consanguinité	48
3-2 Signes néonataux	48
4- Motif d'hospitalisation	49
5-Signes cliniques	49
6-Signes physiques	50
7-Signes biologiques	51
7-1 Test de la sueur	51
7-2 Etude génétique	52
7-3 La colonisation bactérienne	54
8-Signes radiologiques	55
9-Explorations fonctionnelles respiratoires.....	59
10- Gazométrie	59
11-Prise en charge thérapeutique	59
12-Evolution et Suivi	61

13-Complications	62
Discussion.....	70
I- EPIDEMIOLOGIE	71
a-Dans le monde	71
b-En France	72
c-AU MAGHREB	76
c-1En Algérie	76
c-2-En TUNISIE	77
c-3-AU MAROC	79
II-MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE	83
1-Manifestations respiratoires	83
a- 1- Signes cliniques	84
a- 1- 1 Chez le nouveau-né et le nourrisson	84
a-1-2- Chez l'enfant	85
a-2- Les Complications	86
a-2-1- Hyper réactivité bronchique	87
a-2-2- Pneumothorax et pneumomédiastin	87
a-2-3- La staphylococcie pleuropulmonaire	87
a-2-4- Les hémoptysies	87
a-2-5- Les abcès pulmonaires et les pleurésies purulentes	88
a-2-6- L'aspergillose broncho- pulmonaire allergique	88
a-2-7- Infections diverses	88
a-2-8- Insuffisance cardio-respiratoire progressive	88

a-2-9- La contamination bronchique par Burkholderia cepacia	89
a-2-10-Le reflux gastro-œsophagien	89
a-3-Signes radiologiques	89
a-3-1 Radiographie thoracique standard	89
a-3-2-TDM thoracique	91
a-4- Explorations Fonctionnelles Respiratoires	93
a-4.1. Mesures chez le nourrisson	93
a-4.2. Mesures chez l'enfant d'âge préscolaire	93
a-4.3. Mesures chez le grand enfant	93
a-4.4. Z scores	93
a-4.5. Interprétation des résultats	94
a-4.6.Exacerbations	95
a-5-GAZ DU SANG	95
a-6-Aspects microbiologiques	96
a-6-1 profil microbiologique	96
a-6-2. Infection à Haemophilus influenzae	97
a-6-3-Infection à Staphylococcus aureus	97
a-6-4-Infection à PSEUDOMONAS AERUGINOSA	98
a-6-5.Les autres germes	101
2-MANIFESTATIONS DIGESTIVES	104
2-1- Pancréas	104
2-2-L'atteinte hépato-biliaire	106
2-3-L'atteinte intestinale	107
2-4-Le Reflux Gastro-Oesophagien.....	109

2-5-Dénutrition et Retard Staturo-Pondéral	110
2-6-Evaluation de l'état nutritionnel	111
a- Paramètres nutritionnels cliniques	111
b- Calcul des besoins caloriques	111
2-7- Pathologies digestives associées	111
3-Autres manifestations	112
3-1- Le diabète insulino-dépendant	112
3-2 - Les manifestations ostéo-articulaires	113
3-3- L'atteinte ORL	114
3-4- Les manifestations allergiques	115
3-5-La déshydratation aiguë	115
3-6-Les manifestations cardiaques	115
3-7-Les manifestations génitales	116
4-Diagnostic de la mucoviscidose	118
a- Les symptômes cliniques	118
b-Test de la sueur	119
c- Mesure de la différence de potentiel nasal	122
d- Diagnostic génotypique	123
d-1 : méthodes d'exploration du gène CFTR	123
d-2- intérêt et modalités diagnostiques	124
d-3-Indications d'étude du gène CFTR	125
5- Dépistage de la mucoviscidose	128
a-Dépistage prénatal	128
b- Dépistage néonatal	130

c- Dépistage généralisé des hétérozygotes	133
6- Evolution et critères pronostiques	133
6.1- Evolution	133
6.2- Pronostic	134
7- Les traitements de la mucoviscidose	137
7-1-Traitements a visée respiratoire	138
a-L'antibiothérapie	138
a-1-Principes généraux de l'antibiothérapie	138
a-2-Traitement de l'infection à <i>Staphylococcus aureus</i>	139
A. Traitement des infections à SARM	140
B. Traitement des infections à SARM	141
a-3-Traitement de l'infection à <i>Haemophilus influenzae</i>	142
a-4-Traitement de l'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	142
a-4-1-Traitement de la primocolonisation	142
a-4-2-Traitement de l'infection chronique	144
a-4-3-Traitement de fond	145
a-5-Traitements des infections respiratoires dues à d'autres germes	148
a-5-1-Traitement de l'infection à <i>Burkholderia cepacia</i>	148
a-5-2-Traitement de l'infection par les agents fongiques	148
b- La kinésithérapie	149
b-1- Rôle de la kinésithérapie	149
b-2- Techniques de kinésithérapie	149
A. Désobstruction des voies aériennes supérieures.....	149
B. Augmentation du flux expiratoire	150

b-3-RYTHME DES SEANCES.....	151
c- Les broncho-dilatateurs	151
c-1. Les β 2-mimétiques	151
c-2. Les anti-cholinérgiques	152
c-3-Indications	152
d- La corticothérapie systémique	152
e-La corticothérapie inhalée	153
f- Les agents mucolytiques	153
g- Les anti- inflammatoires	155
h-L'oxygénothérapie	155
i-La ventilation non invasive	155
j-La transplantation pulmonaire	156
7-2-Traitements à visée digestive	157
a-Les extraits pancréatiques	157
b-Le régime alimentaire	159
c-Vitamines liposolubles	160
d-L'assistance nutritionnelle	161
e-Minéraux, oligo-éléments, acides gras	162
f-Prokinétiques	163
g-Anti-acides	163
h-Acides biliaires	163
7-3-Les autres traitements	164
a-La supplémentation en chlorure de sodium	164
b-La vaccination	164

c-Prise en charge du diabète	165
d-Traitements ORL	165
7-4- Futures thérapeutiques	168
a-La thérapie génique	169
b-La thérapie pharmacologique	169
b-1-Agents pharmacologiques permettant de court-circuiter les codons stop.....	170
b-2-Potentiateurs	171
b-3-Correcteurs et associations de correcteurs et potentioteurs	172
7-5-Organisation des soins et prise en charge sociale	172
7-5-1-En France	172
a-Le réseau de soins	172
b-Associations	174
c-Prise en charge financière	175
7-5-2-DANS LE MONDE	175
a-EN EUROPE	175
b-AUX ETATS-UNIS	176
c-AU CANADA	176
d-AU MAROC	176
Conclusion	177
Résumés	180
Annexes	184
Bibliographie	195

Introduction

La Mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique du pancréas (*cystic fibrosis* pour les Anglo-Saxons) est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population d'origine caucasienne (européenne et nord américaine) avec une incidence de 1/2500 naissances. Au Maroc, elle reste une maladie rare et sous diagnostiquée.

C'est une maladie à transmission autosomique récessive. 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, insuffisamment hydratées.

La Mucoviscidose est causée par des mutations du gène CFTR qui code pour un canal perméable aux ions chlorures exprimé à la membrane apicale des cellules des épithéliums sécrétoires. Ce profil d'expression explique la symptomatologie pluri-organes causée par les troubles de l'homéostasie ionique des sécrétions, incluant une atteinte respiratoire, une atteinte digestive, une atteinte génitale et des anomalies de la réabsorption ionique dans les glandes sudoripares.

Depuis 1989, date de découverte du gène, plus de 2000 variations du gène CFTR ont été découvertes dans le monde, dont la plus fréquente est la mutation Del F508. Cette variabilité génotypique explique en partie la grande variabilité phénotypique, allant des formes sévères multisystémiques aux formes modérées, voire mono-symptomatiques, selon le taux de fonction résiduelle du canal CFTR.

Le facteur majeur de mortalité dans la mucoviscidose est l'atteinte pulmonaire, caractérisée par un cercle vicieux associant un syndrome obstructif, un syndrome inflammatoire persistant et des infections respiratoires chroniques.

Considérée à tort comme une pathologie européenne, la mucoviscidose a été longtemps méconnue et sous diagnostiquée dans la population Maghrébine. Des travaux récents menés par Messaoud T et al en 2005 en Tunisie et Ratbi I et al, 2008 au Maroc, ainsi que Loumi O et al, 2008 en Algérie, confirment la présence de cette maladie dans ces populations respectives. Mais, son incidence reste toujours imprécise.

L'amélioration de la durée de survie des patients atteints de la mucoviscidose est non seulement le résultat d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie mais aussi d'une amélioration de la prise charge globale de la maladie.

Celle-ci était de moins d'un an dans les années 1950 et dépasse 40 ans pour les enfants nés aujourd'hui. L'âge des patients décédés, en années (moyenne) est de 34 ans .La proportion de patients adultes augmente ainsi régulièrement atteignant presque 53,7% [1].

Depuis 2012, L'avènement de la thérapie protéique a bouleversé le traitement de la mucoviscidose pour certaines mutations de classe 3.

Les données de la littérature sur le profil épidémiologique, clinique et moléculaire de la mucoviscidose au Maroc sont pauvres voire quasi inexistantes en comparaison avec nos voisins algériens et tunisiens.

Le présent travail, est une étude rétrospective, multicentrique, descriptive et analytique des cas de mucoviscidose (43 cas) diagnostiqués au sein des services de pédiatrie des cinq CHU dans quatre villes au Maroc : (HER, HMIMV) Rabat, Marrakech, Casa et Fès durant une période de 13 ans notifiée entre Janvier 2004 à Juillet 2016 .

Les objectifs de notre travail sont les suivants :

- 1- Décrire les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la mucoviscidose au Maroc
- 2- Décrire le profil moléculaire dans la population marocaine
- 3- Mettre le point sur les données de la littérature concernant les modes de révélation de la maladie chez l'enfant, les manifestations cliniques, la génétique, les moyens diagnostiques, l'évolution et le pronostic.
- 4- Comparer nos résultats avec les données de la littérature et surtout attirer l'attention sur cette maladie orpheline dans notre pays, soulever les difficultés diagnostiques et de prise en charge dans notre pays.



Historique

Des études estiment que la mucoviscidose trouve son origine dans la région située entre la Turquie et l'Irak, et qu'elle existe depuis près de 5000 ans. Au cours des siècles, la maladie se serait répandue en direction de l'Occident et aurait atteint l'Europe entière. Elle se serait alors étendue à des pays d'Amérique du nord, d'Amérique latine et à l'Australie, pays colonisés par des européens [2]. La mucoviscidose était déjà connue au Moyen-Âge où l'on évoquait des « enfants aux baisers salés ». En effet, le proverbe suivant est retrouvé dans le folklore médiéval : « Malheur à l'enfant chez qui un baiser sur le front a un goût salé. Il est ensorcelé et doit bientôt mourir » [3]. Cet adage est même retrouvé dans un almanach Suisse de 1857.

Dans l'histoire, on peut constater que plusieurs écrits font référence à des symptômes maintenant considérés comme caractéristiques de la mucoviscidose :

En 1595, le professeur d'anatomie et de botanique néerlandais Pieter Pauw fait l'autopsie du pancréas d'une fillette de 11 ans «ensorcelée». Il est alors décrit comme «un pancréas gonflé, induré et blanc brillant» [4].

Le début du XXe siècle amène les premières publications associant des pathologies pulmonaires, des diarrhées ainsi qu'une fonction pancréatique anormale. De même, on recense des phénomènes de stéatorrhées congénitales familiales [5].

A cette époque, la pathologie n'était pas clairement identifiée et n'était pas encore nommée.

Les années 1930 ont été riches en descriptions de pathologies semblables à la mucoviscidose, mais les recherches restaient concentrées essentiellement sur les stéatorrhées et les lésions pancréatiques [5].

En 1934, GJ Huet décrit le cas d'un enfant de 10 ans atteint de diarrhées chroniques, mort d'une bronchopneumonie. Il présentait une toux chronique depuis l'âge de 6 ans, des selles grasses, des infections pulmonaires récurrentes. L'autopsie a montré une bronchite purulente avec bronchiectasie ainsi qu'une fibrose pulmonaire. Ainsi reconnaît-on bien les symptômes de la mucoviscidose [5].

En 1936, Guido Fanconi va poser un premier nom sur cet ensemble de symptômes après l'étude du cas de deux enfants atteints de « maladie cœliaque », pour lesquels il décrit des

changements importants au niveau de deux organes vitaux que sont les poumons et le pancréas. Il nomme ce syndrome « Fibromatose kystique du pancréas avec broncheectasie » [6].

En 1938, Dorothy Hansine Andersen, une pédiatre américaine, fait la première description claire et détaillée tant d'un point de vue clinique que pathologique de la fibrose kystique. Elle y décrit l'iléus méconial, les complications pulmonaires et intestinales mais surtout les particularités histologiques du pancréas lors de la mucoviscidose [7].

En 1939, après des études sur de nombreux enfants, Dorothy Hansine Andersen soulignera l'importance d'une faible concentration en trypsine dans le suc duodéal. Elle participera avec son équipe de recherche à mettre au point un test pour diagnostiquer la mucoviscidose [8].

Les années 1940 apportent de nouvelles informations sur la fibrose kystique :

En 1944, le médecin pathologiste en chef du Children's Hospital de Boston, Sydney Farber, introduit le terme de « Mucoviscidosis ». Il s'agit donc de l'association du mot « mucus » et du mot « visqueux », alors considérée à juste titre par Farber comme étant une composante essentielle de la maladie. Aussi ce terme fut-il employé pour s'opposer à celui utilisé par Dorothy Andersen ciblé essentiellement sur le pancréas. Ce terme est maintenant préféré en dehors des pays anglo-saxons à celui de fibrose kystique du pancréas [9].

Deux ans plus tard, Andersen conclut après des études au sein de plusieurs familles qu'il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive [10].

En 1948, Paul di Sant' Agnese décrit, suite à un épisode de canicule, des anomalies électrolytiques de la sueur. Cela confirmera les faits retrouvés dans le folklore médiéval à propos du baiser salé. Il fera part, en 1953, de ses résultats de recherches à la société pédiatrique américaine qui reconnaitra, après plusieurs années, cette anomalie comme composante fondamentale de la maladie. Ainsi, le test de la sueur devient et reste le paramètre le plus commun et le plus fiable pour le dépistage de la mucoviscidose [11].

A cette époque, les constatations sèment la confusion, car aucun lien notoire et clair n'apparaît entre l'épaississement du mucus au niveau de l'intestin, des poumons, du pancréas et la sécrétion anormale au niveau des glandes sudoripares, alors utilisée dans le diagnostic.

En 1983, le professeur P.M. Quinton, lui-même atteint de mucoviscidose, montre qu'au niveau des glandes sudoripares, il ne s'agit pas d'un défaut dans les échanges anioniques mais d'une imperméabilité aux anions [12].

En 1985, l'équipe de Lap-Chi-Tsui localise le gène sur le bras long du chromosome 7 grâce à une nouvelle technique d'analyse de liaisons génétiques [13,14].

En 1989, les équipes de Lap-Chi-Tsui, Collins et Riordan isolent et clonent le gène CF. Ils appelleront CFTR la protéine codée par ce gène. Bien que l'on sache à cette époque que celle-ci est transmembranaire, on ne lui en connaît pas encore l'identité exacte [15,16]. Ce n'est que deux ans plus tard que H.A. Berger et M.P. Anderson lèvent le voile sur l'identité de cette protéine, à savoir un canal chlore et non un régulateur du canal chlore comme il avait pu être suggéré [17,18]. Ces découvertes leur permettront d'identifier une première mutation en 7q31.2 c'est-à-dire sur le bras long du chromosome 7(7q), au niveau de la région 31, bande 2.

En 2002, un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose est instauré en France, et s'ajoute aux quatre autres maladies déjà dépistées au 4^e jour de vie (Drépanocytose, Hyperplasie congénitale des surrénales, Hypothyroïdie, Phénylcétonurie).

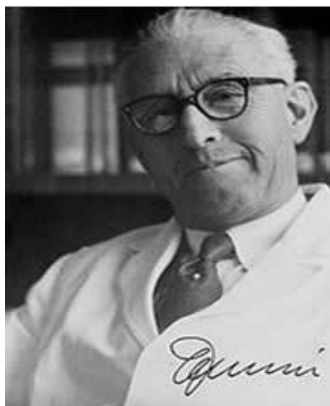


Figure 1 : Guido FANCONI



Figure 2 : Dorothy Hansine Andersen

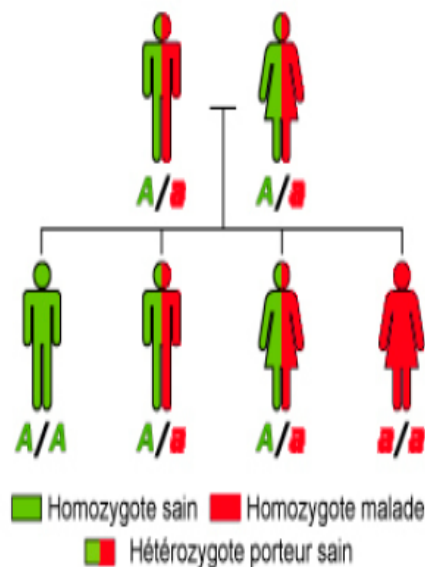
En 2011, avènement de la thérapie protéique, thérapie très prometteuse pour certaines mutations de classe III (G550D).



Génétique

1-Généralités :

La mucoviscidose se transmet sur le mode autosomique récessif. Pour être malade, un individu doit être homozygote pour le gène concerné. L'individu recevant un exemplaire du gène muté par chacun de ses deux parents. A chaque grossesse, ils ont un risque sur quatre de transmettre la mucoviscidose à leurs 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 [19].



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

L'enfant a/a 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 A/a portent le gène, ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène comme leurs parents. On les appelle porteurs sains.

L'enfant A/A 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.

Figure 3 : Mode de transmission de la mucoviscidose

2-Le gène CFTR :

Le gène de la mucoviscidose a été identifié en 1989, sur le bras long du chromosome 7 au locus q31. Il comporte environ 250000 paires de bases, et contient 27 exons, conservés après épissage alternatif. L'ARNm de 6.5 kb est traduit en une protéine transmembranaire composée de 1480 acides aminés appelée CFTR [15] .

Il est appelé gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) , par analogie avec la protéine effectrice pour laquelle il code .

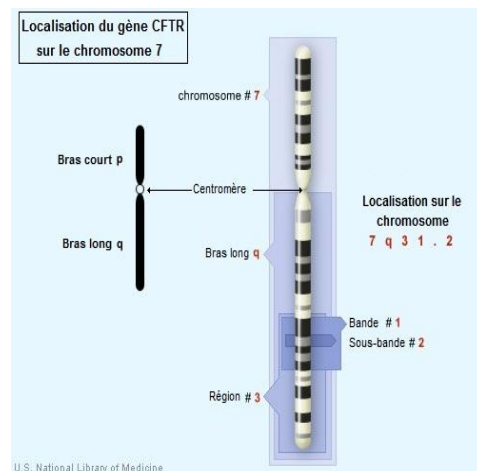


Figure 4: La localisation du gène CFTR sur le chromosome 7

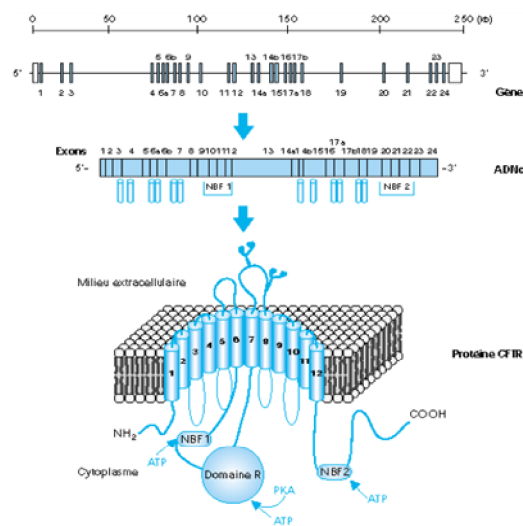


Figure 5 : CFTR : de la localisation chromosomique à la localisation membranaire

3-La protéine CFTR :

a-Structure de la protéine CFTR :

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire d'une longueur de 1480 acides aminés comportant une symétrie de structure. En fait, chaque «moitié» est constituée d'un domaine transmembranaire comportant six régions, et d'un domaine de fixation des nucléotides intracytoplasmiques. Les deux moitiés sont liées entre elles par un domaine régulateur intracytoplasmique, riche en sites de phosphorylation, appelé R, et qui est un site de fixation de l' AMPc. R est spécifique de CFTR [20].

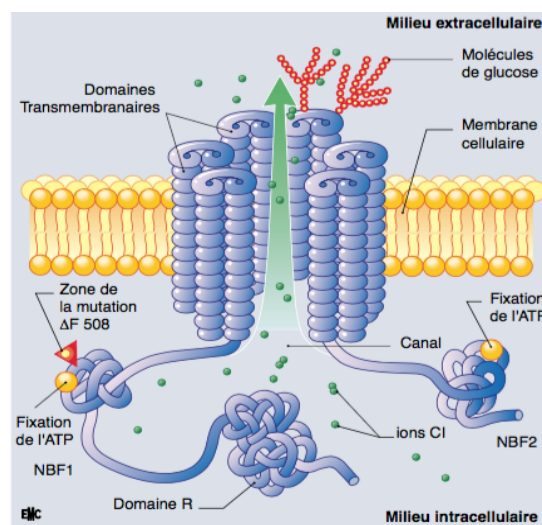


Figure 6 : Structure du canal CFTR

Les caractéristiques de la protéine CFTR font qu'elle appartient à la famille des protéines ABC (ATP-Binding Cassette Transporter). Après la transcription, la maturation de la protéine CFTR comporte une étape dans le réticulum endoplasmique où après prise en charge par des molécules chaperones, deux groupes glycosylés sont fixés sur la zone correspondant à sa future quatrième boucle extracellulaire. Ces groupes glycosylés seront modifiés lors du passage de la protéine dans l'appareil de Golgi, puis cette protéine «mature», résistante aux protéases, sera transportée jusqu'à la membrane de la cellule où elle prendra sa place et sa fonction de canal échangeur de chlore [21].

b- Localisation [22]:

Le CFTR est exprimé au pôle apical 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 .

Son niveau d'expression est variable selon les tissus. Le plus fort taux d'expression est observé au niveau du pancréas et de l'intestin. Il est en revanche faible au niveau pulmonaire, ce qui laisse penser que d'autres facteurs interviennent dans la physiopathologie de la maladie.

c-Rôles de la protéine CFTR

c-1 La protéine CFTR est un canal chlore [23]:

La protéine CFTR est un canal chlore qui permet à cet anion de sortir de la cellule. La fixation d'AMPc permet la phosphorylation du domaine R par l'intermédiaire d'une protéine kinase A. Cela autorise la fixation d'ATP sur NBF1, son hydrolyse permettant l'ouverture du canal pour le passage des ions chlore. La phosphorylation complète du domaine R permet la fixation d'ATP sur NBF2 ce qui stabilise l'ouverture du canal. Lors de l'hydrolyse de l'ATP sur NBF2 et la libération de l'ADP des deux NBF, le canal se referme. Les cycles d'ouverture et de fermeture du canal chlore sont rythmés par la fixation et l'hydrolyse de l'ATP sur les NBF et ce tant que le domaine R reste phosphorylé. La déphosphorylation du domaine R bloque le canal en position fermée .

Ainsi, 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. Ainsi, le mucus

présent à la surface des cellules épithéliales est moins hydraté et devient visqueux, d'où le nom de mucoviscidose. À l'inverse, au niveau sudoripare, ceci se solde par le maintien d'une sécrétion sudorale anormalement riche en chlorure de sodium et en eau. Dans le cas d'un patient atteint de mucoviscidose on observera donc une sueur avec une concentration élevée d'ions chlorures, phénomène utilisé dans le test de la sueur .

La sortie des ions chlorures via CFTR au pôle apical, est accompagnée de la sortie d'eau et de sodium par voie paracellulaire. L'eau ainsi excrétée sert entre autres à l'hydratation du mucus et des sécrétions .

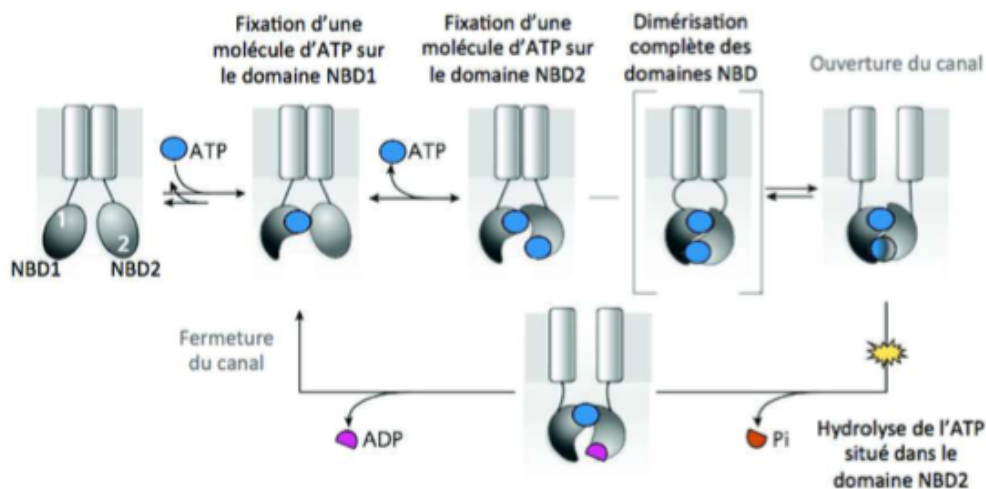


Figure 7 : Mécanisme d'ouverture du canal CFTR

(Le Domaine R préalablement phosphorylé n'est pas représenté sur ce schéma.)

c-2 CFTR régulateur d'autres canaux ioniques :

L'inhibition du canal sodium épithélial ENaC :

Au niveau bronchique , CFTR régule négativement l'activité d'un canal sodium sensible à l'amiloride, responsable de l'absorption de sodium (appelé ENaC). Le défaut de CFTR se traduit donc par une rétention intracellulaire supplémentaire de chlore , en association avec une hyperabsorption sodique [24].

Ceci est concordant avec la constatation que chez les sujets mucoviscidosiques, il existe une déshydratation des sécrétions liée à la réabsorption importante de sodium. Le mécanisme exact de cette régulation est controversé .

L'activation du canal chlore rectifiant sortant (ORCC) :

L'activation du canal ORCC requiert la phosphorylation du domaine R et la sortie d'ATP par le canal CFTR. La fixation de l'ATP extracellulaire sur le récepteur du canal ORCC induit son activation. Ainsi, au niveau bronchique, CFTR active le canal chlore : ORCC , responsable, par mécanisme autocrine, de libération d'ions chlorures supplémentaires [25].

Le contrôle d'autres canaux échangeurs:

La protéine CFTR intervient également dans la régulation des échanges d'ATP par d'autres canaux, des échanges de potassium : CFTR régule des canaux K^+ appartenant à la famille des canaux K^+ à rectification entrante ROMK1 et ROMK2 , de chlore (par son action sur le canal chlore calcium dépendant), et ainsi que dans la régulation du volume cellulaire [25].

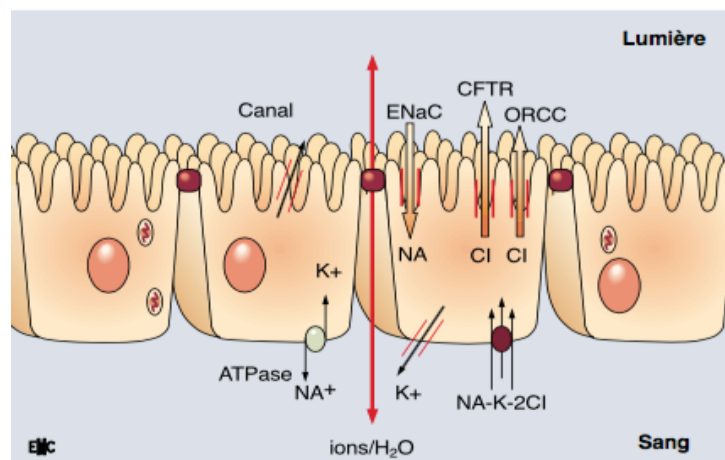


Figure 8 : Représentation schématique des différents canaux ioniques de la cellule épithéliale respiratoire.

La lumière bronchique se trouve vers le haut et le pôle sanguin vers le bas. CFTR : cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator ; ORCC (outward rectifying chloride channel nucleotide binding fold): canal rectifiant sortant ; ENaC : conductance amiloride-sensible.

Au niveau intracellulaire:

La protéine CFTR serait impliquée dans les échanges ioniques entre les différents compartiments intracellulaires. Ainsi l'altération du transport de chlore dans les compartiments intracellulaires (appareil de Golgi...) conduirait à une perturbation des conditions de pH : 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 , ainsi qu'à un défaut de glycosylation des glycoprotéines avec une diminution de leur sialylation [26] .

c-3 Autres rôles de CFTR [27]:

- 1 -CFTR aurait un rôle dans le transport d'ATP .
- 2 -CFTR aurait une fonction de transport d'anions polyatomiques tels le NO_3^- et le HCO_3^- .
- 3 -CFTR aurait aussi un modulateur des phénomènes d'exocytose et d'endocytose.
- 4 -Interaction avec des compartiments du cytosquelette.
- 5 -Ce canal pourrait être impliqué dans l'hydratation des fluides, en particulier de ceux sécrétés au niveau des glandes sous-muqueuses.
- 6 -Rôle dans la destruction de PA : récepteur de *Pseudomonas aeruginosa*

Certains rôles de CFTR sont en cours d'investigation .

c-4 CFTR et inflammation [27]:

CFTR semble jouer un rôle important dans la genèse d'un processus inflammatoire intrapulmonaire.

Le poumon des sujets atteints de mucoviscidose est le siège d'une inflammation précoce et excessive. Des lavages bronchoalvéolaires réalisés chez des nourrissons, en dehors de toute infection, montrent en effet un taux de polynucléaires neutrophiles 100 fois supérieur à celui des témoins non malades, une augmentation du taux de l'élastase, et un déséquilibre de la balance cytokine pro-inflammatoire (interleukine :IL1, IL6, IL8) et anti-inflammatoire (IL10).

Ceci aboutit à un «stress oxydatif» exagéré du polynucléaire neutrophile, la production en quantité excessive de radicaux peroxydes et de toxines cellulaires. Il en découle l'augmentation de la synthèse de mucus et son hyperviscosité, une inflammation muqueuse chronique avec constitution d'un épithélium dysplasique où les récepteurs bactériens sont à découvert, et finalement la destruction du parenchyme pulmonaire. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'anomalies intrinsèques de CFTR à l'origine d'un processus inflammatoire constitutif.

4. Les mutations de la protéine CFTR : □

a-Classification des mutations : □

Depuis la découverte du gène en 1989, plus de 2000 mutations différentes ont été découvertes. Parmi ces mutations, seules 5 d'entre-elles ont une fréquence d'apparition supérieure à 1%, la plus courante étant la mutation F508del, viennent ensuite les mutations G542X, N1303K, G551D et W1282X [28].

Ces mutations ont été classées en six classes selon le défaut qu'elles entraînent sur la maturation ou la structure de la protéine CFTR [29,30].

***classe I** : les mutations de cette classe sont dues à des mutations faux sens qui entraînent la présence d'un codon stop anormal : mutations stop, mutations non- sens, ou par décalage du cadre de lecture. Cela a pour conséquence la formation d'ARN messagers instables, rapidement dégradés, et un arrêt de la synthèse de la protéine lors de la phase de traduction. Cette protéine «tronquée» est rapidement dégradée.

Cette classe de mutations aboutit donc à une absence de protéine CFTR dans la cellule.

***classe II** : les mutations de cette classe entraînent des anomalies du trafic intracellulaire de CFTR, un défaut de maturation et une dégradation prématurée. La mutation la plus fréquente, F508del (où un résidu phénylalanine manque en position 508 de la protéine), appartient à cette classe, à l'origine d'une modification de la conformation de la protéine. Ceci se solde par une destruction intracellulaire de CFTR.

***classe III** : les mutations de cette classe entraînent un défaut de régulation de CFTR. La protéine est exprimée à la membrane apicale des cellules, mais la fonction « canal » est défectueuse du fait d'un défaut de régulation tel un défaut de fixation ou d'hydrolyse de l'ATP sur les domaines NBF1 et NBF2 ou sur le domaine R . La conséquence est une diminution de la capacité de transport du chlore.

***classe IV** : les mutations de cette classe entraînent une expression à la membrane de la protéine CFTR mais la protéine a un défaut de conductance. Elles affectent les domaines transmembranaires et sont alors responsables d'une diminution de la conductivité du canal pour les ions chlore.

***classe V**: les mutations de cette classe entraînent une protéine CFTR normale, mais en quantité diminuée en raison d'un défaut de stabilité de l'ARN .

***classe VI** : qui affecteraient les capacités de régulation de la protéine CFTR sur les autres canaux ENac, ORCC... Ainsi la présence d'un domaine R fonctionnel est nécessaire à l'activation d'un canal d'échange d'ATP spécifiques. De même la présence des domaines NBF 1 et R est nécessaire à la régulation du canal ORCC.

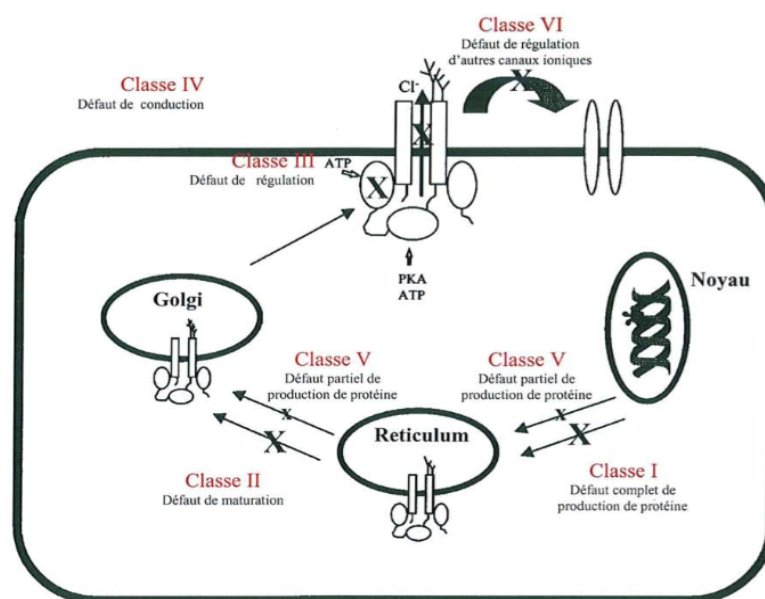


Figure 9 : Les différentes classes de mutations du gène CFTR (D'après Welsh et Vankeerberghen)

La variété des mutations et la diversité des formes cliniques ont fait rechercher l'existence de relations entre le génotype et le phénotype. Les mutations des classes 4, 5 et 6 sont généralement associées à un phénotype clinique moins sévère que les mutations des classes 1, 2 ou 3 [31].

Les défauts possibles sur la protéine CFTR sont donc multiples et selon les mutations, différentes étapes du trafic intracellulaire ou de la maturation, la régulation de CFTR ou la fonction canal sont défectueuses. Par ailleurs, certaines mutations peuvent appartenir à plusieurs classes. Ainsi, la protéine CFTR liée à la mutation F508del a un trafic intracellulaire défectueux, mais elle a également un fonctionnement défectueux si elle arrive à la membrane cellulaire. Elle appartient de ce fait à la fois à la classe 2 et à la classe 3. Enfin, pour certaines mutations, leur classe d'appartenance est encore inconnue [32].

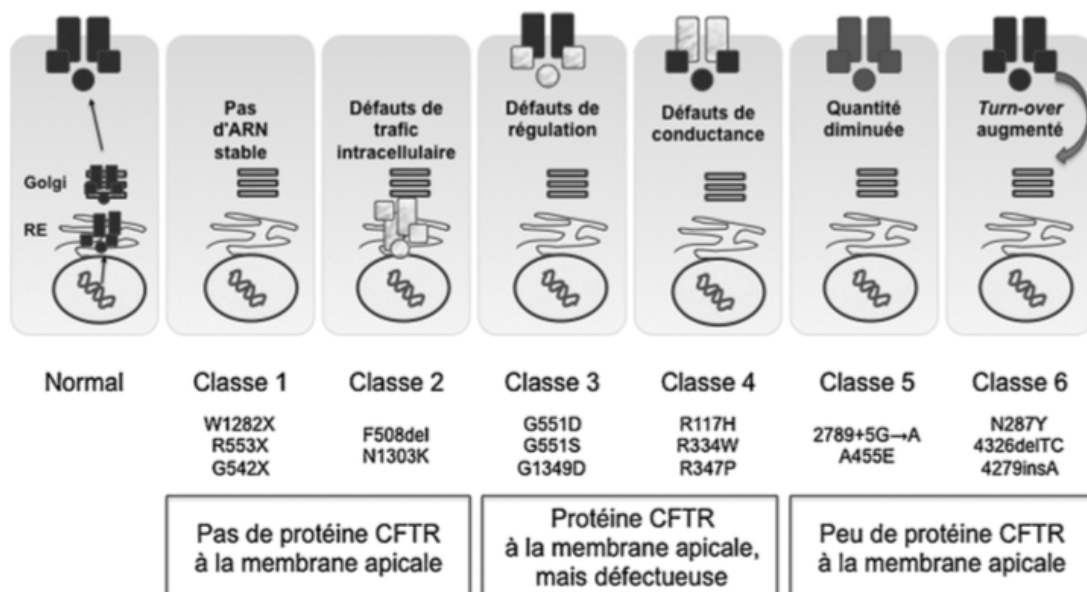


Figure 10 : Défaut sur la protéine CFTR selon la classe de mutation du gène CFTR.

Classe 1 : défaut de synthèse ; classe 2 : défaut de maturation et dégradation prématurée ; classe 3 : défaut de régulation ; classe 4 : défaut de conductance ; classe 5 : protéine normale, mais en quantité diminuée ; classe 6 : défaut de stabilité et turn-over excessif. Des exemples de mutations selon la classe sont donnés. Les classes de mutation 1, 2, 5 et 6 entraînent des anomalies de la quantité de protéine CFTR présente à la membrane apicale. Les mutations de classe 3 et 4 entraînent des défauts de fonction de la protéine CFTR exprimée à la membrane apicale.

b- Distribution géographique des mutations du gène CFTR [31,33]:

La mutation $\Delta F508$ est la plus fréquente. Elle est présente presque exclusivement au sein de la population blanche d'origine européenne et leurs descendants aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada. De plus il existe un gradient Nord-Ouest / Sud-Est dans la distribution de cette mutation en Europe. La fréquence de cette mutation est de 70 % en France.

Seul un petit nombre de mutations dépasse le seuil de 1 % : G542X (3,4 %), G551D (2,4 %), W1282X (2,1 %), N1303K (1,8 %), R553X (1,3 %), 621 + 1G_T (1,3 %), 1717-1 G_A (1,1 %). Ces mutations peu fréquentes sont le reflet de l'origine ethnique des patients.

Exemples: La mutation G551D est présente dans 5 % de la population d'origine Celte (Irlande, Ecosse, Bretagne, Centre de l'Europe, Tchéquie, Slovaquie). La mutation G542X est relativement fréquente dans les pays du pourtour méditerranéen.

La mutation W1282X est présente dans 60 % de la population juive Ashkénases.

En France environ 90 % des mutations ont été identifiées contrairement en Espagne ou en Italie où 30 % des mutations ne sont pas identifiées.

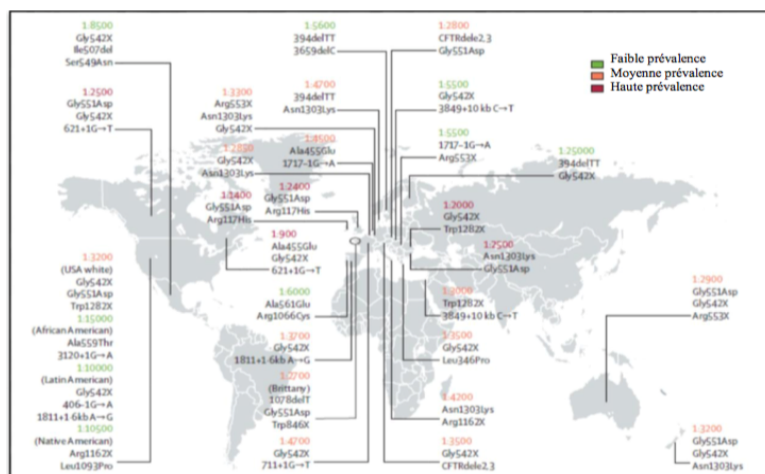


Figure 11 : Prévalence approximative de la mucoviscidose dans certains pays

(d'après O.Sullivan et D.Freedman,2009)

c. La relation génotype-phénotype [34]:

1. Généralités sur les corrélations génotype-phénotype :

Une grande variabilité phénotypique est observée chez les patients CF et actuellement il est difficile d'établir une relation génotype-phénotype, exceptée pour la fonction pancréatique où la corrélation est plus claire . Les patients qui souffrent d'insuffisance pancréatique sont homozygotes ou hétérozygotes composites pour deux mutations sévères (classe I, classe II et classe III) tandis que les patients avec une suffisance pancréatique sont porteurs d'au moins une mutation modérée (classe IV). De plus, les mutations R117H, R334W et R347P sont souvent associées à des atteintes pancréatiques moins sévères .

L'explication de la variabilité des signes cliniques est encore compliquée par l'association chez certains patients de mutations supplémentaires au sein du gène CFTR. Ces associations de gènes peuvent aussi bien aggraver qu'améliorer la symptomatologie.

2. Gènes modificateurs :

La grande variabilité du profil clinique des patients atteints de mucoviscidose, suggère l'intervention de variants génétiques, situés soit dans le locus même de CFTR (facteurs dits hétéroalléliques), soit situés en dehors de ce locus: qui orientent vers la recherche des gènes dits modificateurs. Ces variants génétiques ou polymorphismes sont des variations individuelles dans la séquence d'un gène, non pathologiques en soit, mais pouvant moduler la gravité de la maladie .

Des recherches ont donc été menées pour mettre en évidence l'intervention de gènes modificateurs en dehors du locus du gène CFTR. En effet, il a été démontré sur un modèle murin de mucoviscidose qu'un gène situé sur le chromosome 7 de la souris, correspondant au chromosome 19 chez l'humain, était impliqué dans la sévérité digestive de la mucoviscidose. Plus tard, d'autres régions candidates ont été identifiées comme étant associées au degré d'atteinte respiratoire.

On distingue plusieurs types de polymorphismes: des insertions-délétions de bases, des répétitions de courtes séquences nucléotidiques ou des modifications d'une seule base .

Le choix des gènes étudiés est guidé par leur rôle dans la physiopathologie de la maladie (approche gène- candidat).

2-1. Gènes liés à la défense antimicrobienne :

Le monoxyde d'azote est reconnu comme ayant des propriétés antimicrobiennes, ainsi sa production par l'organisme participe à la défense contre les infections à PA. La production de NO est liée à des enzymes NO-synthases, présentes dans les voies respiratoires. Les gènes des isoformes de l'enzyme NOS1 et NOS3 peuvent subir des mutations qui seront alors associées à une diminution du NO exhalé et à une augmentation de la colonisation par PA.

2.2. Gènes liés à la réponse immuno-inflammatoire :

La réponse immuno-inflammatoire étant en partie médiée par des cytokines, les gènes codant pour celles-ci font partie des gènes modificateurs candidats dans la mucoviscidose. On notera parmi ces gènes, ceux codant pour le TNF- α , le TGF- β , l'IL-10 et l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

Pour ce qui est du TNF- α , des études ont montré la présence de deux allèles différents ayant un impact sur la sévérité de l'atteinte respiratoire.

Pour le TGF- β , les porteurs de la mutation siégeant au niveau du codon 10 sont considérés comme «forts producteurs» et ont une dégradation plus rapide de leur fonction respiratoire.

Une mutation du gène de l'ACE augmente le taux de celle-ci. Des études ont démontré qu'une augmentation de l'ACE peut être associée à une dégradation plus rapide de la fonction respiratoire.

Certaines mutations du gène codant pour l'IL-10 semblent augmenter le risque de colonisation par *Aspergillus fumigatus* associée à des taux d'IL-10 sériques augmentés.

Enfin, les gènes codant pour le système HLA ont été étudiés au vu de la fréquence élevée de phénomènes allergiques chez les personnes atteintes de mucoviscidose. De ces études sont ressortis deux mutations du gène HLA, la présence de l'une (HLA DR4) ou l'absence de l'autre (HLA DR7) pourrait conférer une meilleure défense contre PA.

2.3. Gènes liés au système élastase-antiélastase :

Une enzyme impliquée dans l'inhibition des effets délétères de l'élastase des neutrophiles ainsi que dans l'élimination de germes tels que PA, l' α -1-antitrypsine, a été étudiée chez des patients atteints de mucoviscidose. Ces études ont montré des taux élevés d'élastase chez certains de ces patients. Il a été mis en évidence une acquisition plus précoce de *Pseudomonas aeruginosa* mais, contre toute attente aucune association entre mutation du gène et sévérité de l'atteinte pulmonaire n'a été démontrée.

L'analyse des corrélations génotype-phénotype est donc compliquée: on peut avoir des expressions différentes de la maladie pour un même génotype. Chaque patient est un malade unique ; plusieurs causes génétiques peuvent donc être émises lorsqu'on se retrouve face à une personne atteinte de mucoviscidose, ce qui pose un problème majeur.

Physiopathologie

Le canal CFTR étant ubiquitaire, on peut donc facilement imaginer que de nombreux organes seront touchés. Cependant, la variabilité d'expression du canal au sein des différents organes ainsi que la diversité des mutations, donneront des signes cliniques hétérogènes.

Le CFTR est un régulateur du transport épithélial du sel et de l'eau :

Les premières notions indiquant que la mucoviscidose résulte d'une anomalie du transport des électrolytes provenaient d'observations indiquant que la sueur des sujets atteints contenait une concentration élevée de sodium et de chlorure [35,36]. Plusieurs études ont apporté des données supplémentaires démontrant une anomalie du transport ionique dans divers organes affectés, dont les bronches [37], les canaux pancréatiques [38], les canaux biliaires [39,40] et le côlon [41]. En conséquence, une réduction de la sécrétion liquidienne nette à travers l'épithélium atteint est un point commun qui aboutit à des obstructions canalaire (pancréas, voies biliaires, bronchioles, canaux déférents) et aux dysfonctions viscérales consécutives (insuffisance pancréatique exocrine, cirrhose, bronchectasies, infertilité masculine) [42] .

1-Les poumons :

Physiopathologie de l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose :

Le poumon des enfants atteints de mucoviscidose est histopathologiquement normal à la naissance, en dépit de l'importance de l'expression du gène CFTR durant la vie fœtale. Les premières modifications post natales apparaissent au niveau des glandes sous-muqueuses[43].

L'atteinte pulmonaire aboutit à la constitution de bronchectasies diffuses, d'un trouble ventilatoire obstructif sévère et d'un état d'insuffisance respiratoire chronique. Les bronchectasies sont la conséquence de la diminution de la clairance mucociliaire, du fait de la rhéologie anormale des sécrétions, et de l'inflammation chronique de la muqueuse respiratoire entretenue par la colonisation bactérienne (infection chronique), particulièrement à *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*.

En fait, la séquence des événements n'est pas aussi simple puisque d'une part les troubles de la composition du liquide de surface des voies aériennes ne sont pas que d'ordre

rhéologique et que d'autre part l'atteinte inflammatoire ne serait pas uniquement secondaire à l'infection des voies aériennes mais relèverait également d'un mécanisme primaire directement en rapport avec la protéine CFTR anormale.

1-1-Le liquide de surface des voies aériennes :

La protéine CFTR anormale ou absente ne peut plus jouer son rôle physiologique de canal échangeur de chlore ni de régulateur d'autres canaux ioniques, de façon plus ou moins complète selon les différentes classes de mutation du gène. Cependant le mécanisme exact qui conduit à l'altération de la clairance mucociliaire, et à l'infection précoce et chronique des voies aériennes, n'est pas formellement élucidé. Deux hypothèses physiopathologiques prévalent concernant le mécanisme prédominant:

- 1) la diminution du volume des sécrétions (par « déshydratation ») ou
- 2) la concentration élevée en sodium du liquide de surface bronchique

1-1-1-L'hypothèse de la diminution du volume des sécrétions

La protéine CFTR exerce physiologiquement une répression de l'activité du ENaC. Lors de la perte de la fonction CFTR, la conductance du sodium se trouve nettement augmentée par l'ENaC au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse bronchique [44]. L'absorption de sodium entraînerait une absorption d'eau, ainsi que de chlore par des voies accessoires au niveau du pôle basolatéral des cellules, ce qui maintiendrait une isotonicité du liquide des voies aériennes considérée comme proche de celle du plasma, comme chez les sujets normaux ou porteurs de bronchite chronique. La conséquence de la réabsorption isotonique d'un volume important de sécrétions bronchiques conduirait à leur déshydratation [45].

1-1-2-L'Hypothèse de l'élévation de la concentration de sodium dans les sécrétions :

La protéine CFTR étant un canal échangeur d'anions, son absence ou sa défaillance réduit la conductance transépithéliale du chlore. Zabner a montré in vitro que le liquide de surface au pôle apical de cellules mucoviscidosiques est approximativement deux fois plus riche en sodium que celui de cellules non-mucoviscidosiques [46].

Ainsi dans les bronches de sujets atteints de mucoviscidose, comme dans les canaux sudoraux, le blocage de l'absorption de chlore par défaillance du canal CFTR conduirait à un blocage rapide de la réabsorption de sodium du fait de la charge négative qui se constitue dès qu'une petite quantité de celui-ci a été réabsorbée [47]. Cette hypothèse de l'augmentation de la concentration de sodium dans les sécrétions est confortée par les travaux de Smith [48]. En effet, il a été mis en évidence une diminution de l'activité bactéricide du liquide apical de surface d'une culture de cellules épithéliales CF par rapport aux cellules non-CF qui a été restaurée lorsque la concentration en sodium a été abaissée. Ce travail est en faveur de l'existence d'une augmentation de la concentration en sodium dans les sécrétions du pôle apical, des cellules de l'épithélium respiratoire, et qui inhiberait l'activité antibiotique naturelle dans les sécrétions bronchiques, médiée par des bêta-défensines [49].

Par ailleurs, l'élévation de la concentration en chlore du liquide de surface bronchique induit une forte augmentation de la sécrétion d'IL-8 (puissant facteur chimiotactique des polynucléaires neutrophiles) par les cellules CF par rapport à des cellules non- CF.

1-2-L'infection des voies aériennes :

La composition du liquide de surface des voies aériennes des sujets atteints de mucoviscidose crée les conditions favorables à l'infection et à la colonisation bactérienne du fait de l'hyperviscosité des sécrétions bronchiques liée à leur état de déshydratation et de l'augmentation de la concentration en ADN provenant principalement de la lyse des polynucléaires neutrophiles sur le site de l'infection [50].

Les troubles de la mobilité ciliaire et les plages de désquamation épithéliales plus ou moins associées à des zones de métaplasie, conséquences des agressions infectieuses et inflammatoires, complètent les conditions d'une altération de la clairance mucociliaire.

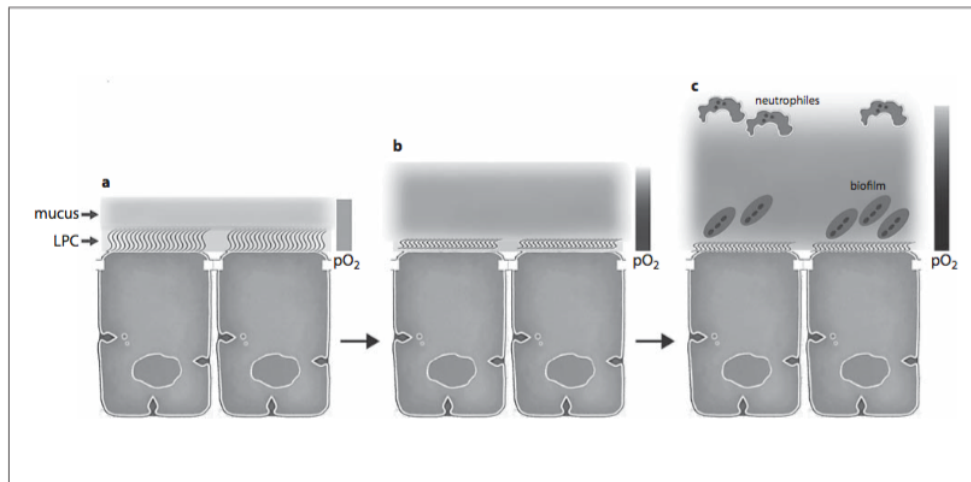


Figure 12 : illustration de l'altération de la cellule respiratoire CF

***a** Le poumon normal entretient une couche de LPC dont la hauteur est environ le huitième de celle d'un cil totalement étiré et qui maintient l'hydratation normale de la couche de mucus. Les sécrétions de la surface des bronches sont aérobies. **b** Précocement dans l'atteinte respiratoire due à la mucoviscidose, des anomalies du transport ionique entraînent une réduction de la couche de LPC, ce qui s'oppose à des mouvements ciliaires normaux et amène le mucus qui s'épaissit à commencer à empiéter sur les cils. **c** Quand l'atteinte respiratoire est avancée, une masse très déshydratée et anaérobie de mucus s'accumule dans la lumière des bronches, adhère à la surface de celles-ci en raison de la disparition de la couche de LPC et favorise la prolifération de microcolonies de *Pseudomonas* dans une structure en biofilm. Les neutrophiles recrutés ne peuvent pénétrer dans la couche muqueuse épaissie et donc atteindre les bactéries présentes dans le bouchon muqueux.*

1-2-1-Les germes responsables :

Les germes les plus fréquemment isolés dans l'expectoration sont *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, et *Pseudomonas aeruginosa*. La fréquence de l'implication de PA dans l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose, et son caractère presque inéluctable avec le temps en dépit des mesures de prophylaxie, font évoquer d'autres causes que la réduction de la clairance mucociliaire ou le déficit fonctionnel des bêta-défensines¹ pour expliquer ce tropisme particulier [51].

1-2-2-Facteurs de l'adhérence de *Pseudomonas aeruginosa*

-L'adhésion au mucus bronchique :

Dans la mucoviscidose, l'affinité de PA pour le mucus trachéobronchique est importante et dépend de très nombreux récepteurs alors que chez le sujet normal, le faible niveau d'adhérence à l'épithélium et l'efficacité de la clairance mucociliaire permettent l'épuration rapide des bactéries [52].

-Le rôle des pili bactériens :

Les capacités d'adhésion de PA à l'épithélium respiratoire sont principalement liées à la présence de pili à la surface de la bactérie, et dans une moindre mesure à d'autres substances, exoprotéine-S, alginates, protéines du flagelle .

-Adhérence bactérienne et mutations du gène CFTR :

Une réduction de l'adhérence de PA a été constatée après transfection de cellules épithéliales nasales mucoviscidosiques par le gène CFTR normal [42]. Cela évoque un lien étroit entre l'anomalie génétique et l'adhérence bactérienne de PA.

1-2-3-Destruction de *Pseudomonas aeruginosa* par l'internalisation CFTR dépendante

La protéine CFTR jouerait un rôle dans l'élimination de PA en participant directement à l'internalisation du germe par les cellules épithéliales respiratoires [53]. Le premier domaine extramembranaire de la protéine CFTR serait un récepteur pour PA indépendamment de la fonction de canal ionique [54]. L'absence de protéine CFTR à l'apex des cellules épithéliales respiratoires participerait ainsi directement aux conditions initiales favorables à l'établissement de la colonisation bronchique bactérienne à PA [55].

1-3-L'Inflammation des voies aériennes :

-L'inflammation est un événement précoce et persistant [56] :

L'inflammation des voies aériennes basses est un phénomène identifié précocement, persistant et sévère. Le poumon, anatomiquement normal à la naissance, présente dès les premières semaines et mois de vie, les stigmates d'une atteinte inflammatoire.

-L'inflammation du liquide de lavage bronchioloalvéolaire [57] :

L'étude des lavages bronchioloalvéolaires de 16 enfants CF d'âge moyen de 6 mois (1 à 12 mois) a mis en évidence une augmentation considérable du nombre des polynucléaires neutrophiles et des taux d'IL-S, cinq à dix fois supérieures aux sujets non-CF, en présence ou en l'absence d'une infection bactérienne documentée. Ce dernier point a fait évoquer la participation d'un mécanisme primaire lié à l'anomalie génétique, elle-même, en partie responsable de l'état inflammatoire de la muqueuse.

Les études des mécanismes physiopathologiques de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose ont non seulement conduit à mieux comprendre ce processus complexe, mais ont également permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de médicaments.

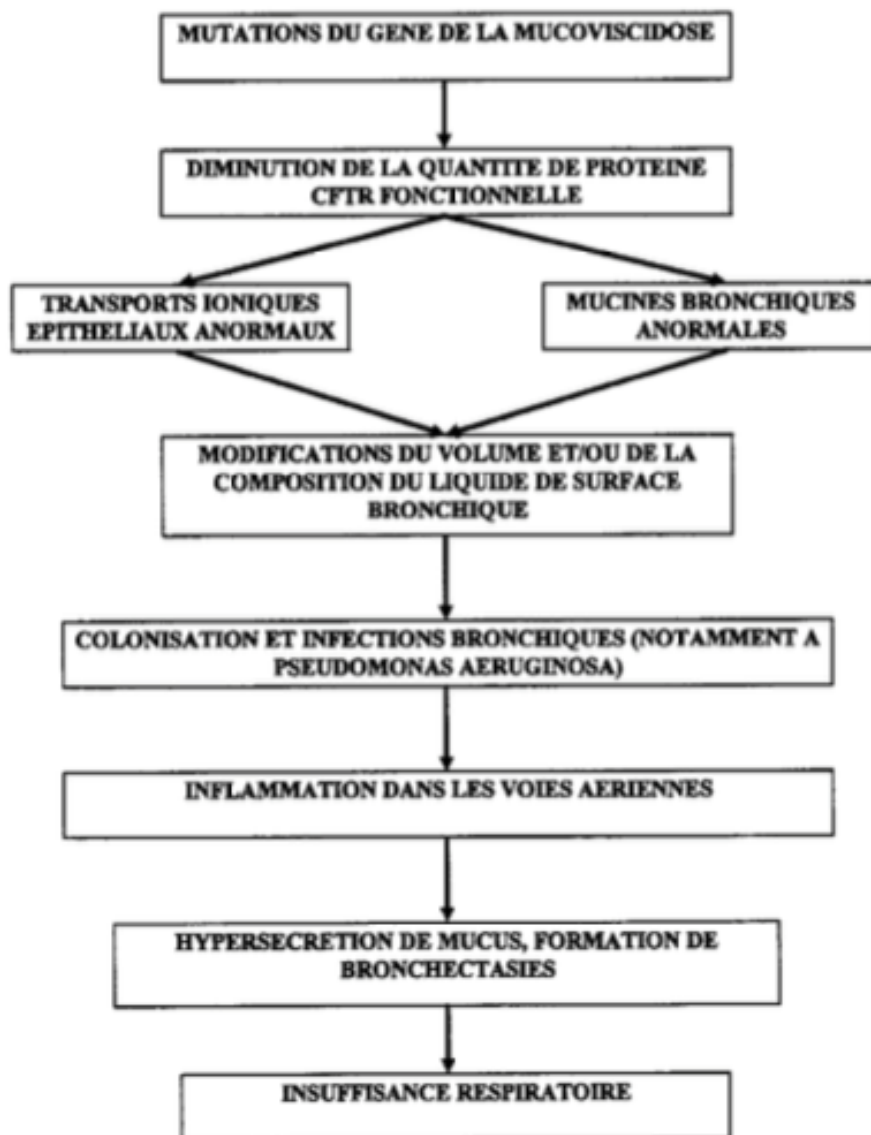


Figure13 : Mécanismes supposés responsables de l'atteinte pulmonaire de la mucoviscidose

2. Pancréas

Le pancréas possède à la fois une fonction exocrine et une fonction endocrine. Celles-ci peuvent être indépendamment touchées, mais la fonction la plus souvent atteinte reste la fonction exocrine.

A. Atteinte exocrine [58,59] :

La fonction exocrine du pancréas correspond à la synthèse du suc pancréatique, riche en enzymes digestives et en ions comme les bicarbonates. Une solution riche en ions permet le transport de ces enzymes synthétisées dans les cellules acineuses. Celle-ci est composée essentiellement d'ions sodium, chlorures et bicarbonates, ce qui impose la participation, au niveau des cellules acineuses, de canaux ioniques, dont CFTR .

Les sucs pancréatiques ont pour rôle la neutralisation de l'acidité du bol alimentaire provenant de l'estomac et la simplification des macromolécules (glucides, triglycérides, protéines) pour faciliter leur assimilation.

L'anomalie du canal CFTR rendra les sécrétions pancréatiques plus visqueuses et épaisses, ce qui rend leur excrétion difficile voire impossible. Cela entraîne de ce fait une malabsorption des acides aminés et graisses ainsi que des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). L'accumulation des sécrétions au sein des acini induira progressivement la destruction du tissu pancréatique, remplacé progressivement par du tissu fibreux. Une dilatation pseudo-kystique due à l'obstruction progressive du canal pancréatique va apparaître, d'où le nom de fibrose kystique du pancréas.

L'insuffisance pancréatique exocrine peut survenir soit au fil du temps, soit être présente dès la naissance. On estime qu'environ 85 à 87% des patients atteints de mucoviscidose sont concernés par cette insuffisance pancréatique exocrine .

Il existe vraisemblablement une forte corrélation entre les mutations et l'insuffisance pancréatique. En effet on évalue à 97% les patients F508del homozygotes atteints d'insuffisance pancréatique externe contre 72% pour les patients F508del hétérozygotes.

L'insuffisance pancréatique exocrine est l'une des causes principales de la dénutrition et du retard staturo-pondéral dans la mucoviscidose.

Une des manifestations de l'insuffisance pancréatique sera la stéatorrhée (émission de selles graisseuses et parfois nauséabondes). En effet, les graisses du chyme ne pourront pas être digérées car les lipases ne seront pas apportées par les sécrétions pancréatiques. Cette stéatorrhée pourra être associée à des douleurs abdominales et à un ballonnement, dus en grande partie à un déficit en amylase pancréatique, d'où une mauvaise digestion de l'amidon et une fermentation colique. En outre, le manque de protéases induira une créatorrhée contribuant elle aussi à la dénutrition .

Il pourra être intéressant pour estimer l'insuffisance pancréatique exocrine de doser l'élastase fécale et d'évaluer la stéatorrhée pour l'efficacité du traitement de l'insuffisance pancréatique.

B. Atteinte endocrine [60]:

Le diabète de la mucoviscidose représente une situation métabolique difficile du fait de sa physiopathologie complexe, mais qui bénéficie des nouvelles données mettant en évidence le rôle de CFTR dans l'insulino-sécrétion .

Classiquement, la mucoviscidose – ou fibrose kystique du pancréas – conduit à la destruction des îlots pancréatiques aboutissant à une diminution de l'insulino-sécrétion. Parallèlement à ce mécanisme histologique, l'inflammation chronique, l'infection, et les cures de traitements corticoïdes, vont conduire à l'insulino-résistance, majorant ainsi le déficit insulino-sécrétoire. Les données récentes mettent en avant le rôle central du déficit insulino-sécrétoire dans la physiopathologie du diabète de la mucoviscidose . En effet, il existe une évolution très précoce et progressive des anomalies de la tolérance au glucose puisque, dès l'âge de 20 ans, un tiers des patients présentera un diabète de la mucoviscidose, et deux tiers présenteront une intolérance au glucose. Ce déficit insulino-sécrétoire est en lien avec la diminution de l'effet incrétine liée à l'IPE et la dysfonction de la protéine membranaire CFTR. Des travaux récents ont montré qu'il existait une diminution, chez le patient atteint de mucoviscidose, de la sécrétion de GIP et de GLP-1, responsable d'hyperglycémies

postprandiales précoces qu'il était possible de corriger après traitement par extrait pancréatique. Par ailleurs, des données récentes in vitro ont montré, dans des modèles de cultures de cellules, que l'inhibition de la protéine CFTR était associée à une augmentation de l'apoptose cellulaire et à une diminution de l'insulino-sécrétion par une altération de l'exocytose des granules d'insuline. En effet, la dysfonction de CFTR entraîne une modification des échanges ioniques chlorés responsable d'une altération de la dépolarisation membranaire au cours de la sécrétion d'insuline.

D'un point de vue de la relation du génotype au phénotype, il semblerait ici aussi que les patients homozygotes pour la mutation F508del soient plus facilement touchés par le diabète [61].

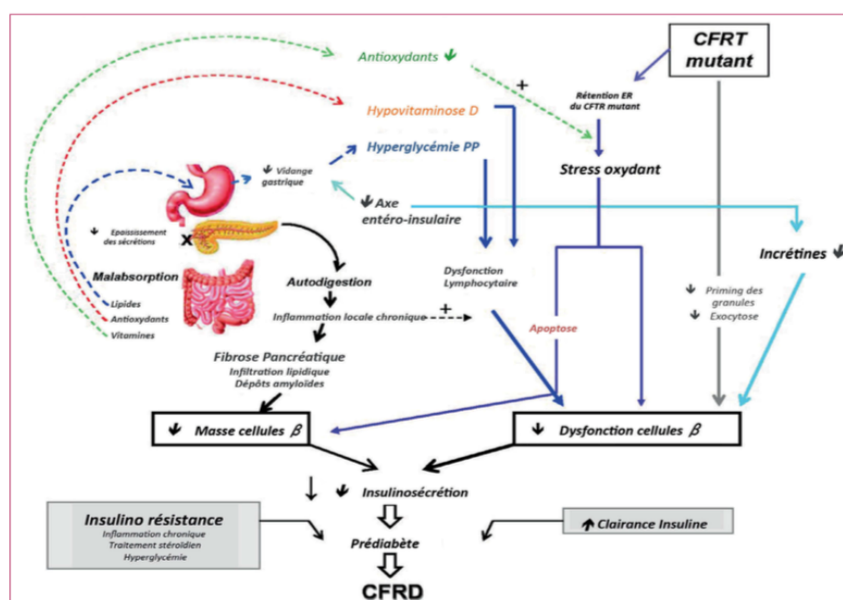


Figure 14 : Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

3. Atteinte hépatobiliaire [62,63,64]:

Au niveau du foie, la protéine CFTR est exprimée sur les cholangiocytes bordant les canaux biliaires et non sur les hépatocytes. CFTR a ici pour rôle de diluer et d'alcaliniser la bile, par sortie d'eau et d'ions HCO_3^- . Le non fonctionnement du canal CFTR induit une augmentation de la viscosité des sécrétions, pouvant obstruer les voies hépatobiliaires. De cette obstruction découlera une inflammation pouvant évoluer vers la lésion typique de la

mucoviscidose, la cirrhose biliaire focale. L'une des complications les plus redoutées de l'atteinte hépatobiliaire est l'hypertension portale, responsable de varices œsophagiennes. On pourra aussi observer, chez certains patients atteints de mucoviscidose, une involution de la vésicule biliaire, par diminution de son activité. Chez certains malades seulement, cette anomalie s'associe à une prolifération néo-canaliculaire, un infiltrat inflammatoire chronique et une fibrose d'intensité variable. L'explication de la survenue de cette fibrose pourrait être la suivante : la composition biliaire altérée entrainerait une obstruction des petits canaux qui, à son tour, induirait un relâchement de cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de croissance et de peroxydation lipidique, ainsi que le recrutement de cellules inflammatoires diverses telles que neutrophiles, macrophages et lymphocytes.

4-Atteinte génitale :

Gène CFTR et tractus génital masculin :

Au niveau du tractus génital mâle, la protéine CFTR a été identifiée au niveau du pôle apical des cellules épithéliales des cônes efférents, de l'épididyme, des canaux déférents et des vésicules séminales. Elle joue ainsi un rôle capital à différents niveaux dans la production quantitative et qualitative (équilibre hydroélectrolytique) du sperme éjaculé. Il est intéressant de noter que la protéine CFTR est également exprimée par les cellules de Sertoli et qu'elle participe activement à l'équilibre homéostatique du fluide testiculaire, dont le rôle capital dans la maturation et la survie des spermatozoïdes a largement été démontré dans les espèces humaine et animales [65,66].

Au vu des connaissances actuelles sur les différents domaines fonctionnels de la protéine CFTR, on peut évoquer plusieurs mécanismes physiopathologiques pour expliquer les conséquences des mutations du gène CFTR sur l'intégrité anatomique et fonctionnelle du tractus génital masculin [67,68]:

- altération du trafic intracellulaire responsable d'une diminution de la quantité de protéines CFTR au pôle apical des cellules ;
- altération de la conductance vis-à-vis des ions chlorures et bicarbonates, perturbant ainsi la composition en électrolytes du liquide séminal ;

- phénomènes proapoptotiques excessifs et/ou inadaptés, entraînant une atrésie secondaire des voies séminales ;
- anomalies d'interactions du canal CFTR avec d'autres protéines membranaires, notamment avec les aquaporines-9, conduisant à une diminution de la perméabilité des voies séminales à l'eau [69]. Il s'en suit alors une diminution du volume de l'éjaculat et une augmentation de sa viscosité (liquide séminal appauvri en eau). Ce dernier phénomène pourrait contribuer à obstruer et à fragiliser les canaux déférents favorisant ainsi secondairement leur destruction.

Jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre le nombre et le type de mutations du gène CFTR et les atteintes du tractus génital masculin [70,71].

En 1990, une équipe a mis en évidence une fréquence particulièrement élevée de certaines mutations du gène CFTR ($\Delta F508$, R117H, etc.) chez des patients stériles présentant une azoospermie obstructive par ABCD [72,73].

Initialement, il avait été avancé que cette anomalie du tractus génital correspondait sur le plan physiopathologique à une agénésie des canaux déférents, c'est-à-dire à une absence totale de développement de ces structures au cours du développement fœtal. En réalité, lors des examens anatomopathologiques de fœtus atteints de mucoviscidose, les canaux déférents sont présents et histologiquement fonctionnels. Ainsi, cela signifie que cette absence de canaux déférents observés en cas de mutation du gène CFTR serait plutôt liée à une atrésie secondaire des canaux déférents débutant bien après la naissance. Ce processus pourrait s'expliquer entre autres par des phénomènes proapoptotiques excessifs au niveau des cellules épithéliales des canaux déférents et des vésicules séminales, induits par la protéine CFTR mutée [68].

Chez la femme, le dysfonctionnement du canal CFTR va causer l'épaississement de la glaire cervicale, empêchant le passage des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus. De plus, en cas de forte dénutrition on pourra observer, comme dans la population normale, une anovulation [74,75].



Patients et méthodes

1-Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive et analytique s'étendant sur une période de 13 ans (De Janvier 2004 à Juillet 2016), portant sur les dossiers des enfants atteints de mucoviscidose hospitalisés dans les 5 CHU:

Rabat (HMIMV, HER), Casa, Marrakech, Fès .

2-Objectifs de l'étude :

Décrire les caractéristiques cliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutives de la mucoviscidose chez l'enfant marocain.

3-Recueil des données:

Une fiche d'exploitation a été établie et adressée aux 5 centres universitaires, afin d'étudier les anciens malades suivis pour mucoviscidose et dont les dossiers étaient exploitables.

4-Les critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude :

- Tous les patients d'âge pédiatrique (âgés de moins de 18 ans)
- Dont le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé par une symptomatologie clinique évocatrice : une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques de la maladie, associée à un et/ou deux tests de la sueur positifs (Chlore sudoral > 60 mmol/l) et/ ou à 2 mutations du gène CFTR.
- Ont été exclu les patients dont le dossier était inexploitable et/ou perdu.

5-Sources des données :

Les données ont été recueillies de façon rétrospective (de Janvier 2004 à Juillet 2016) à partir des dossiers médicaux des patients inclus.

Analyse des résultats: Logiciel Excel 7 et SPSS

6-Données analysées :

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

**Sur le plan épidémiologique :*

L'âge de l'enfant

Le sexe

L'origine de l'enfant

La notion de consanguinité chez les parents

**Sur le plan clinique :*

Antécédents personnels de l'enfant

Ses antécédents familiaux notamment les cas similaires dans la fratrie et la famille

Le(s) motif(s) d'hospitalisation

Nous avons détaillé l'histoire de la maladie avec la recherche du début des signes cliniques et leurs caractéristiques sémiologiques :

L'examen clinique a été fait de manière méthodique et complète , nous avons recherché les signes généraux et les signes physiques .

**Sur le plan paraclinique :* nos patients ont bénéficié d'une série d'explorations :

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

Ainsi , le bilan biologique a comporté : un hémogramme, un ionogramme complet avec fonction rénale et hépatique , un ECBC à la recherche de BK et d'autres germes.

Le bilan radiologique a comporté : la radiographie thoracique chez tous nos patients et la TDM thoracique chez certains patients en fonction des résultats de la radiologie .

L'EFR a été réalisée chez 10 patients .

LE TEST DE LA SUEUR a été fait chez tous nos patients .

*L'étude moléculaire a été réalisée chez la plupart des patients (le reste a défaut de sources financières) .

L'ensemble des données ci-dessus nous ont permis de préciser le délai et de retenir les modalités du diagnostic .

*Sur le plan thérapeutique : les malades ont bénéficié d'une panoplie de traitements , axée sur l'antibiothérapie, la kinésithérapie ainsi que la supplémentation nutritionnelle selon les cas .

*Sur le plan évolutif : le profil évolutif de nos malades a été établi en se basant sur les données suivantes :

-L'évaluation de l'état respiratoire s'est basé sur l'ensemble des données suivantes :

Les signes fonctionnels respiratoires

Le profil microbiologique des prélèvements bronchiques

La survenue de complications respiratoires

-L'évaluation de l'état de santé nutritionnel (évalué selon les paramètres suivants):

Les données anthropométriques (poids et taille exprimés respectivement en kg et en cm)

L'insuffisance pancréatique exocrine (définie par la prise d'extraits pancréatiques)

La qualité de l'alimentation du patient .

l'évolution

La survie .

Fiche d'exploitation des enfants atteints de mucoviscidose

N° malade

Site CHU : Rabat Casa Marrakech FES Oujda
Année :
Critères inclusion : Symptomatologie clinique évocatrice Et Test de la sueur > 60 mmol/l et/ou deux mutations du gène CFTR

- Nom : _____ Prénom : _____
- Age : _____
- Age des premiers signes cliniques : _____
- Age du diagnostic : _____
- Délai entre 1^{er} signes et diagnostic : _____
- Consanguinité : _____
- Cas similaire : _____
- Décès dans la fratrie : _____ Motif du décès _____

- Signes cliniques :

Manifestations digestives :

Retard d'émission du méconium ☐ ONN ☐ méconium épais ☐
 Diarrhée chronique ☐ constipation ☐ prolapsus rectal ☐
 douleur abdominale ☐ Déshydratation ☐ RGO ☐
 Cholestase ☐ Cirrhose biliaire ☐

Manifestations pulmonaires :

Toux chronique productive ☐ fièvre : ☐ insuffisance respiratoire : ☐
 BPP répétées ☐ Sifflements ☐
 Hippocratisme digital ☐ Déformation thoracique ☐
 Tuberculose pulmonaire : ☐ Hémoptysie ☐ cyanose ☐
 Complications cardiaques :
 HTAP CPC

Atteinte hépatique :

Résultats échographie hépato-biliaire :

Manifestations nasosinusiennes : polypose ☐ sinusite chronique ☐

Autres :

RSP: non oui DS:

Retard pubertaire.....

- Moyens Diagnostiques :
- Test de la sueur : date.....Résultat:.....
- dosage de la TIR : date.....Résultat:.....

- Elastase 1 fécale : date.....Résultat:.....
- Mutation CFTR : date.....Résultat:.....

Les données anthropométriques :

Age (année et mois)

Poids : DS

Taille :..... DS

Périmètre crânien:..... DS

Plis cutanés :

Pli tricipital : Pli prébicipital :

Pli sous scapulaire : Pli supra-iliaque : PM :

Périmètre brachial :

Phanères: peau:

IMC :

Rapports: P/A.....T/A..... P/T.....

- **Hospitalisations:** Motif : Age de la 1ere hospi: nombre:
- **Nombre d'exacerbations /an :**
- **Bilan hépatique :** cytolyse cholestase
- **Bilan immunitaire :** Ig A Ig G Ig M
Sous classe Ig G
Phénotypage lymphocytaire

- **Examen des crachats(ECBC) :**

Nombre	Date	Germe	Sensibilité aux ATB	Traitement instauré

- **Bilan phtysiologique**
- **Singes radiologiques :**

Radio thorax face:..... (anomalies):

TDM thoracique :..... (anomalies):

TDM sinusienne : normale(anomalies):

Echo abdominale : normale(anomalies):

TDM abdominale normale(anomalies):

Echo cœur : normale(anomalies):

○ **Eplorations fonctionnelles respiratoires:**

○ **Bilan nutritionnel :**

○ Protidogramme urée ... creat K+Na+Bicarb.....

○ Hb: VGM: CCMH:.....

○ Fer sérique:..... ferritinémie:

○ Albuminémie.....

○ Bilan de vit D : calcémie : phosphorémie : PAL :
25 OH vitD : PTH :

○ Osteodensitométrie :Absorptiométrie

○ **Traitement :**

- Extraits pancréatiques : Eurobiol.....Créon.....

Dose : Durée :

- Kiné respiratoire : nbre/sem :

- Antibiothérapie :

Type :

orale : injectable : inhalée :Colimycine.....Autre

Nombre de cures.....Fréquence.....

Azithromycine au long cours.....

Antibiothérapie séquentielle.....

- Fluidifiants : RDnase.....Autres.....

- Ursolvan : non oui.....

- Dose Durée Fréquence

- Prise en charge diététique :.....

- Suppléments vitaminiques

- Suppléments nutritionnels

Evolution : Amélioration clinique ☐ amélioration fonctionnelle respirato ☐ :

Aggravation ☐ Complications : Cirrhose HTP IRC

Décès : ☐ cause.....

perdu de vue ☐



I -Analyse des observations :

1-Caractéristiques générales des patients:

1-1 :Nombre des patients :

Le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez 43 enfants sur une période de 13 ans. Néanmoins, le nombre de malades serait beaucoup plus important, 2 voir 3 fois plus, malheureusement, la plupart des dossiers des malades étaient soit perdus soit inexploitable.

Il s'agit de 25 garçons et 18 filles.

Le sexe ratio est de 1,3 (M/F: 1,3)

Ils sont âgés actuellement de 3 à 17 ans avec une moyenne de 9 ans.

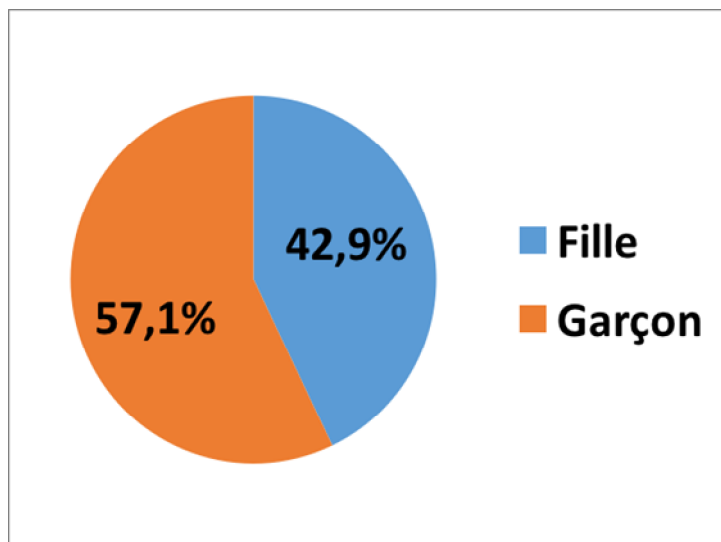


Figure 15: Le pourcentage de chaque sexe

1-2 :Le pourcentage de recrutement des malades :

Le pourcentage de recrutement des 5 sites (qui ont participé à cette étude) est le suivant :

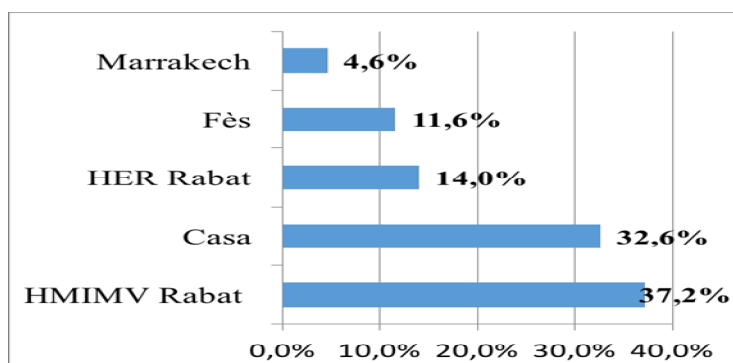


Figure 16 : Le pourcentage de recrutement des cinq sites

2-Données épidémiologiques :

2-1-Originine géographique des patients :

La répartition géographique montre que les patients sont originaires de plusieurs régions différentes.

Les régions de Taounat et Fès ; qui sont des régions du nord-ouest du Maroc, semblent être les plus concernées par la mucoviscidose avec respectivement 26% et 20% .

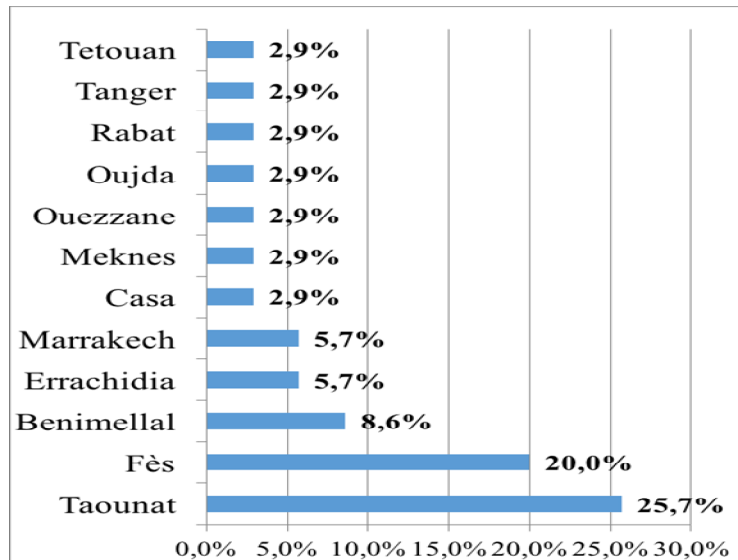


Figure 17 : L'origine géographique des patients

2-2-Age au Diagnostic/Age au début des symptômes :

Les premiers symptômes de la maladie sont apparus le plus souvent dans les 3 premiers mois de vie avec un âge médian de 3 mois , une moyenne de 8 mois et demi et des extrêmes allant des premiers jours de vie à 7 ans.

Le diagnostic a été porté tardivement chez nos malades avec un âge de diagnostic à 53 mois (4 ans et demi) et des extrêmes de 4 mois à 15 ans .

Le délai entre le début des symptômes et la date du diagnostic est très allongé.

Le délai diagnostic est schématisé par cette figure qui montre un décalage manifeste ente l'âge des premiers symptômes et l'âge du diagnostic avec un délai moyen de diagnostic de 47 mois $\pm$ 48,8 soit (4 ans).

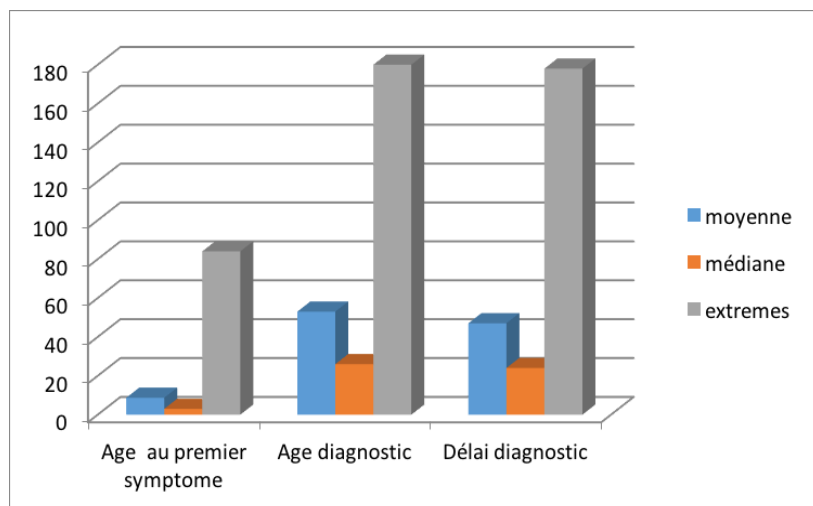


Figure 18 : Age au début des symptômes/Age au Diagnostic/Délai diagnostic (en mois)

2-3-Année de recrutement au CHU :

Sur ce diagramme, la répartition des patients selon l'année de recrutement en pourcentage % entre 2004 et 2016 :

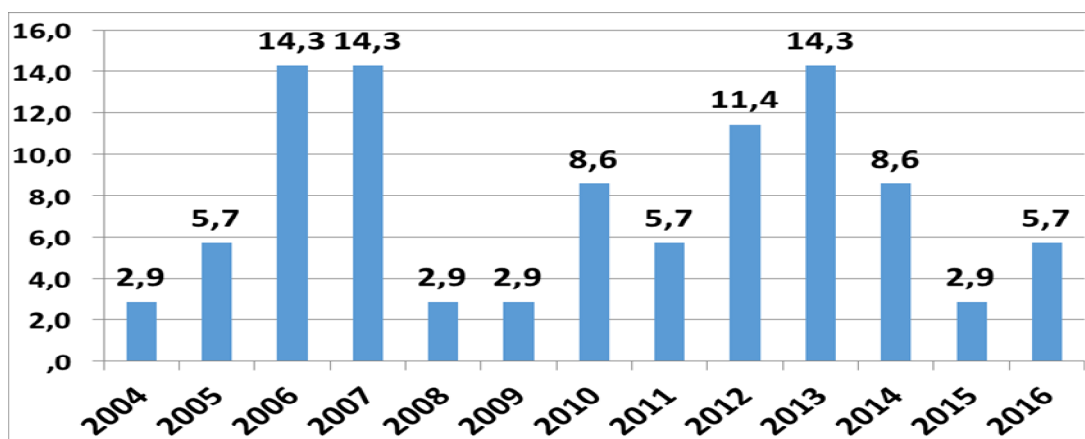


Figure 19: Répartition des patients selon l'année de recrutement au CHU

3-Antécédents :

3-1 La consanguinité :

La Consanguinité des parents a été retrouvée chez 27 patients (62,9% des patients) dont 70% était au 1^{er} degré. Des Antécédents familiaux de mucoviscidose ont été rapportés chez 4 familles : 4 décès dans la fratrie survenus en bas âge dans un tableau respiratoire évocateur de mucoviscidose mais non confirmée, et 2 familles comptaient au moins 2 enfants atteints de mucoviscidose confirmée.

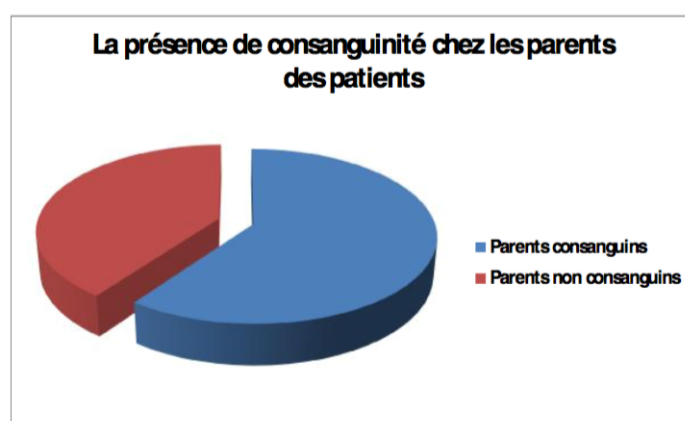


Figure 20 : La consanguinité chez les parents

3-2 Signes néonataux :

Sur le plan clinique, à la période néonatale : un iléus méconial a été retrouvé dans un cas, un ictère cholestasique dans un autre cas et deux cas de retard d'émission méconial ont été rapportés .

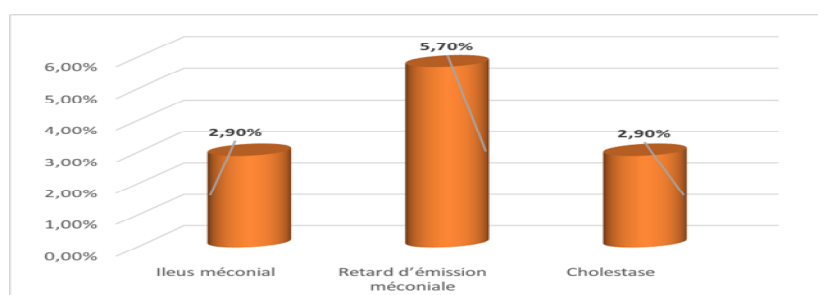


Figure 21 : Signes néonataux retrouvés

4- Motif d'hospitalisation :

Les patients ont été hospitalisés essentiellement pour des symptômes respiratoires chroniques (Bronchopneumopathies à répétition, sifflements, toux chronique, bronchorrhée, détresse respiratoire) de sévérité variable, les autres motifs étaient : Choléstase, prolapsus rectal, épisodes sévères de déshydratation.

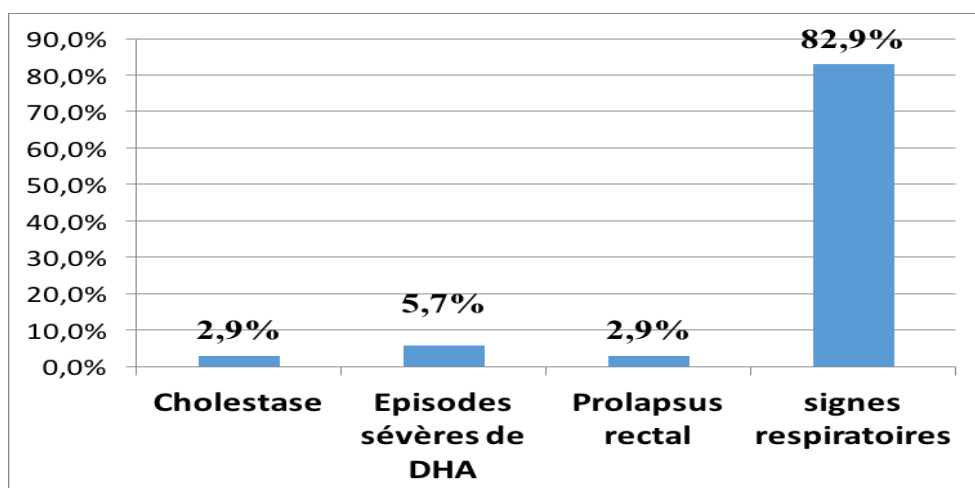


Figure 22: Motifs d'hospitalisation des patients

5-Signes cliniques :

Les signes cliniques retrouvés ont été classés par ordre de fréquence. Les plus fréquents pour l'ensemble des patients étaient d'ordre respiratoire ; chroniques ou récidivants (notamment les BPP répétées, le tableau de bronchite chronique avec toux chronique et bronchorrhée, sifflements, asthme réfractaire), puis d'ordre digestif: diarrhée chronique, épisodes de DHA sévère, RGO, choléstase, douleurs abdominales. Le retard staturo-pondéral était quasi constant.

Les autres signes cliniques étaient: ORL (sinusite chronique avec ou sans polypose).

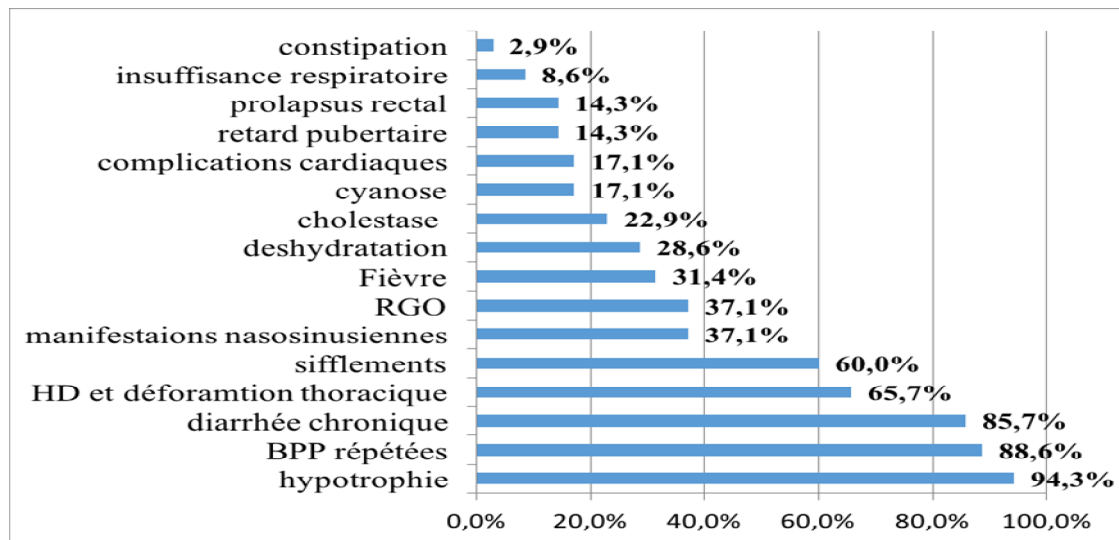


Figure 23: Les signes cliniques retrouvés chez nos patients par ordre de fréquence

6-Signes physiques :

Les signes constatés à l'examen clinique général :

Sont surtout des signes respiratoires, retrouvés de façon variable au cas par cas et selon le stade évolutif de la maladie et la gravité de l'atteinte respiratoire :

Données de l'examen pleuro-pulmonaire:

*A l'inspection : on retrouvait

-une polypnée ou dyspnée

-des signes de lutte respiratoires à type : battement des ailes du nez , tirage sus-sternal , tirage inter-costal , respiration paradoxale

-une déformation thoracique : un thorax globuleux en carène et une cyphose dorsale

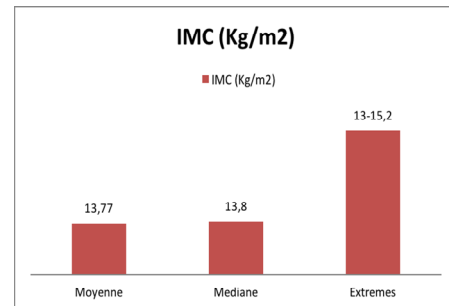
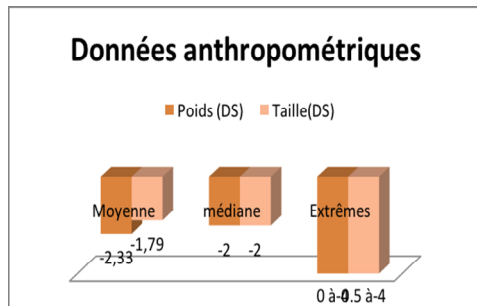
-un hippocratisme digital

*A l'auscultation : on retrouvait

- des râles sibilants ; ronflants crépitants ou une auscultation normale .

Données anthropométriques :

Au moment du diagnostic, 94% des patients avaient un retard de croissance statural et/ou un retard pondéral : le retard pondéral était important avec une malnutrition modérée à sévère chez plus de la moitié des patients .



Figures 24 et 25 : Données anthropométriques chez nos patients selon les déviations standards

Tableau I: Données anthropométriques chez nos patients

	Moyenne	Médiane	Extrêmes
P/A (%)	73,19 %	77 %	53 à 80 %
P/T (%)	85,67 %	86 %	75 à 95 %

Puberté: Le retard pubertaire était constaté dans 4 cas .

7-Signes biologiques :

7-1 Test de la sueur :

Sur le plan biologique, ce test a été réalisé chez tous les patients. Il a été renouvelé chez 18 patients , il a été positif dans tous les cas avec une médiane du chlore sudoral à 88 mmol/l et des extrêmes variant de 45 à 133 mmol/l .

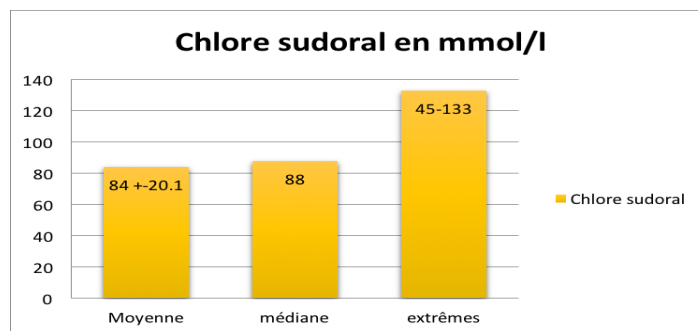


Figure 26: Valeurs du chlore sudoral : Test de la sueur

7-2 Etude génétique :

Notre étude a été complétée par la recherche des mutations du gène CFTR chez les patients qui ont eu au moins un test de la sueur positif.

L'analyse moléculaire a été réalisée chez 24 enfants et leurs parents, après leur consentement , et faite au Laboratoire de Génétique moléculaire de Cochin (Dr Girodon Boulandet, Pr Sermet Gaudelus) à Paris .

24 Chromosomes des enfants atteints et 48 des parents ont été étudiés , les résultats étaient les suivants :

- 48/70 allèles et 96 des parents ont été étudiés
- 28/48 (58,3 %) étaient retrouvés à l'état homozygote
- 2/48 étaient indéterminées
- les résultats sont représentés par le tableau suivant :

Tableau II : Répartition des mutations trouvées selon le nombre et le pourcentage

Mutations	Nombre	Pourcentage
F 508del	25	52%
E1104X	6	12,5 %
G85E	3	6,2%
R1162X	2	4,1%
711+1G>T	2	4,1%
N1303K	1	2%
R553X	1	2%
c.3140-16T	1	2%
TG11T5	1	2%
TG12T5	1	2%
V562I	1	2%
S977S	1	2%
3199del6	1	2%
Non déterminée	2	4,1%
Non faite	11	31,4%

- Au total : Le diagnostic moléculaire a trouvé 13 différents types de mutations :
F508del, E1104X, G85E, 711 + 1 G > T, R1162X, N1303K, R553X, TG11T5,
TG12T5, 3199del6, S977S, V562I, c.3140-16 t > A
- 5 mutations les plus fréquentes représentaient à elles seules 79% de l'ensemble des mutations trouvées : F508del (52 %), E1104X, G85E, 711+1G>T, R1162X

- Une nouvelle mutation qui pourrait être spécifique du Maroc: c.3140-16T (retrouvée chez un seul malade originaire de Tetouan, Nord du Maroc)
- Par ailleurs ; l'étude génétique a permis de révéler la maladie chez un parent hétérozygote composite, qui avait comme symptomatologie une azoospermie obstructive.
- Le diagnostic anténatal a révélé un seul cas de mucoviscidose .

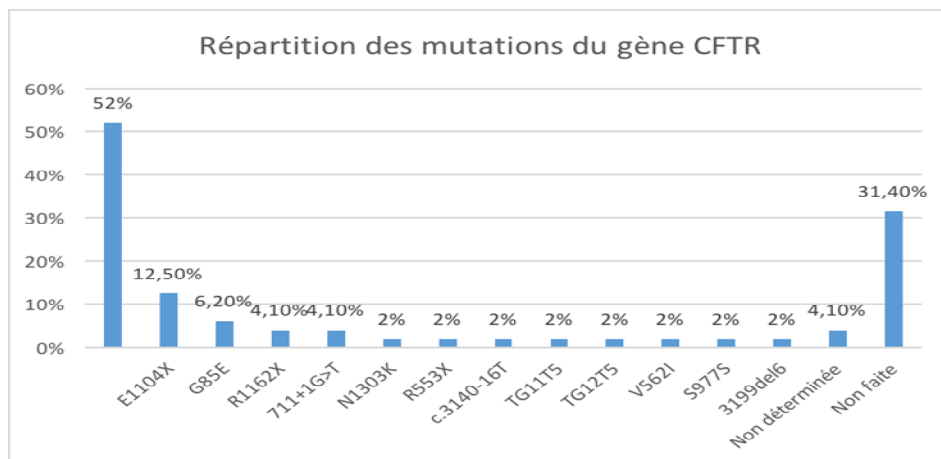


Figure 27: Répartition des mutations génétiques retrouvées chez nos patients

7-3 La colonisation bactérienne :

L'examen cyto bactériologique a été fait chez 32 patients , dont 13 enfants ont bénéficié régulièrement d'un ECBC, tous les 3 mois .

Au moment du diagnostic, le Staphylocoque sensible à la méthicilline a été le germe dominant quasi constant chez tous nos patients ; retrouvé chez 96,8% des patients, alors qu'on pas trouvé de Staphylocoque résistant à la méthicilline chez aucun de nos patients.

La majorité des patients soit 46,8 % étaient infectés par le pyocyanique (Pseudomonas aeruginosa) .

D'autres germes ont été isolés dans les crachats essentiellement l'*Haemophilus influenzae*, le bacille de koch chez deux patients et puis isolement de *cepacia* chez un malade et l'*aspergillus* chez un autre.

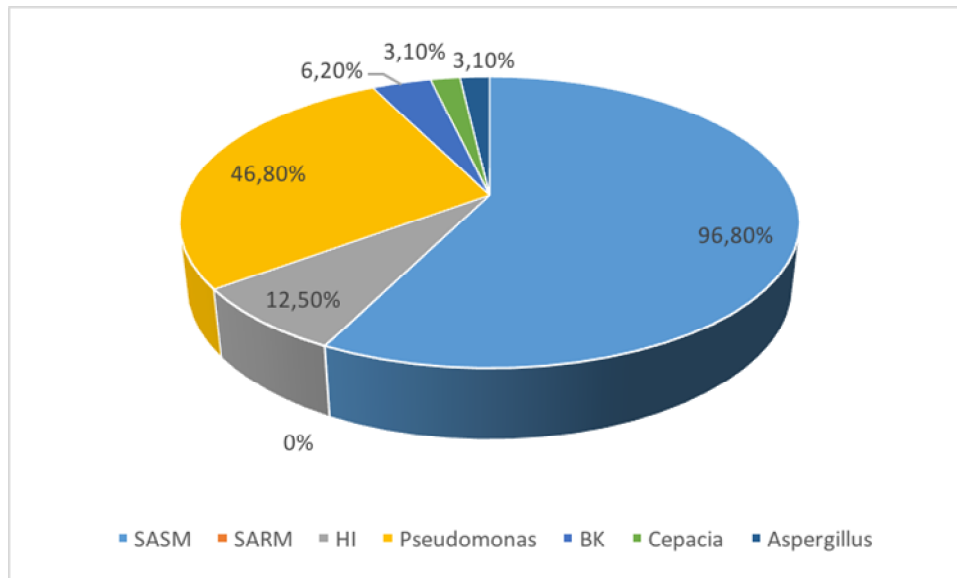


Figure 28: Pourcentage des germes retrouvés dans les ECBC des patients

8-Signes radiologiques :

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

L'ensemble de nos patients ont bénéficié d'une ou de plusieurs radiographies thoraciques, et seulement 30 d'entre eux ont bénéficié d'une TDM thoracique.

La radiographie thoracique a toujours été pathologique. On a constaté une distention thoracique chez tous nos malades, un syndrome bronchique chez 90 % des patients .

Différents aspects tomodensitométriques ont été observés :

- La distension thoracique quasi-constante; a été retrouvée chez 96,6% des patients .
- Les lésions de DDB (linéaires, nodulaires ou kystiques évocatrices de DDB) ont été observées chez 27 patients (soit chez 90 % de nos patients).

-De grandes lésions à type d'atélectasie segmentaire ou lobaire ont été retrouvées chez 18 patients (soit chez 60% de nos malades), ou de foyer de condensation, avec prédominance aux sommets ont été constatées chez 26 patients (soit chez 86,6% des patients).

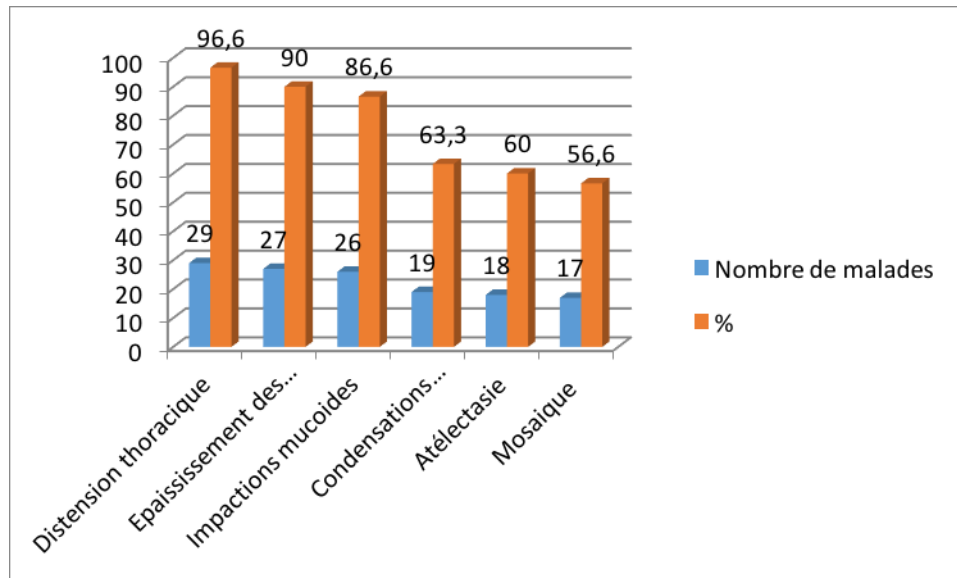


Figure 29 : Aspects retrouvés sur la TDM thoracique (pourcentage des anomalies radiologiques et nombre des malades ayant ces anomalies)

SCORES DE SEVERITE : deux scores ont été utilisés :

- Le score moyen de **Brasfield** a été de 12,9 avec des extrêmes allant de 1 à 21 .
- Le score de **Schwachmann** a été de 50,6 avec des extrêmes allant de 30 à 85.

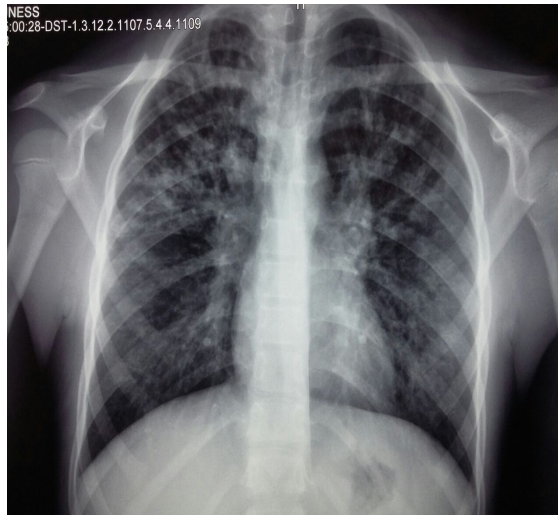


Figure 30 et 31: Radiographies thoraciques de face en inspiration montrant une distension thoracique majeure, lésions de bronchiectasies diffuses avec images nodulaires et en grappe de raisin



Figure 32: TDM thoracique en coupe axiale: *images en bague à chaton et images nodulaires aux lobes supérieurs (dilatation de bronches avec impactions mucoides)*

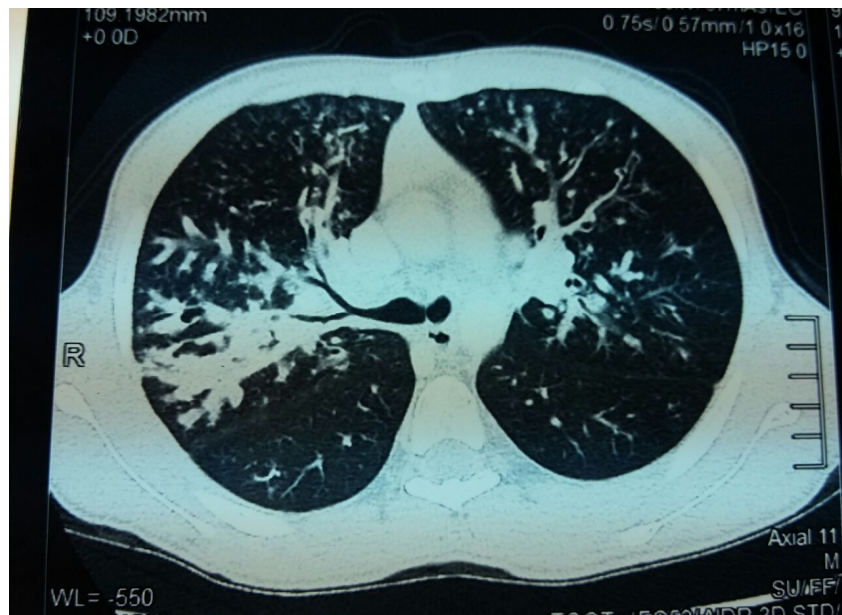


Figure 33 : TDM thoracique en coupe axiale: *dilatations de bronches diffuses*

9-Explorations fonctionnelles respiratoires:

10 enfants sur 43 ont bénéficié d'une exploration fonctionnelle respiratoire à distance de toute exacerbation au cours de leur suivi, soit 23,2% des enfants.

Les résultats étaient les suivants :

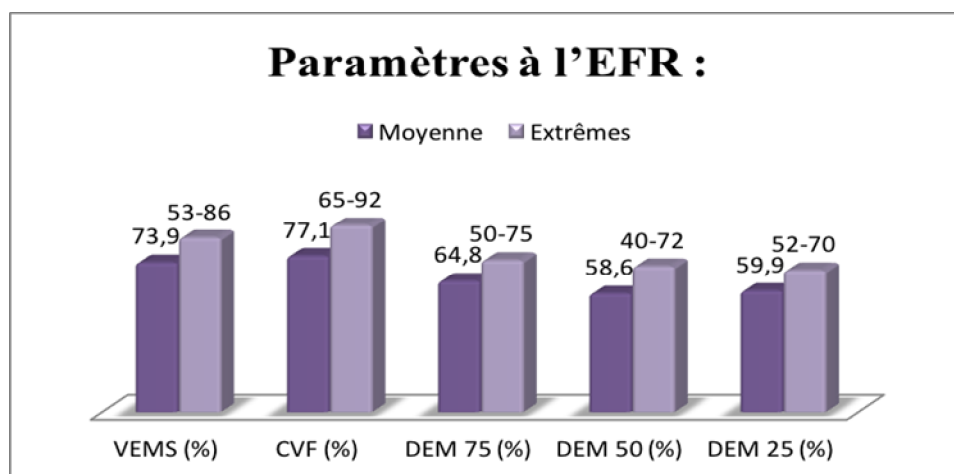


Figure 34 : Paramètres à l'EFR réalisée chez dix enfants

10- Gazométrie:

Une gazométrie a été réalisée chez deux patients au stade d'insuffisance respiratoire chronique, objectivant une hypoxémie à 55mmHg et une hypercapnie à 60mmHg.

11-Prise en charge thérapeutique :

Sur le plan thérapeutique, plusieurs volets thérapeutiques ont été entrepris :

Prise en charge respiratoire :

*La kinésithérapie respiratoire quotidienne : a été prescrite à tous les enfants. Elle a été assurée au départ par le kinésithérapeute hospitalier dans les services de pédiatrie en présence des parents. Alors qu'à domicile, elle n'a été poursuivie régulièrement que chez 81,4% des enfants .

*L'antibiothérapie orale et injectable :

- 74% des patients ont reçu une antibiothérapie orale anti-staphylococcique ou anti-Haemophilus.
- 37,2% des malades infectés par le Pseudomonas aeruginosa ont reçu au début un traitement antibiotique par voie intraveineuse, une bi-antibiothérapie basée sur une association Céftriaxone et Amikacine ou Tazocilline et Amikacine .
- 22 % des patients ont reçu des quinolones anti-pyocyaniques (cures de 3 semaines) et seulement 14,3 % ont pu bénéficier de cures régulières d'antibiothérapie IV selon les recommandations consensuelles, et d'antibiothérapie inhalée basée que sur la colimycine : 11,6% des patients.
- L'Azithromycine connue pour ses propriétés anti-inflammatoires a été prescrite au long cours chez 5 patients ayant une infection chronique à pyocyanique et qui présentaient des exacerbations fréquentes.
- L'oxygénothérapie au long cours a été indiquée chez 2 frères ayant une forme évoluée avec une insuffisance respiratoire chronique. Elle a été assurée à domicile par un extracteur.

Prise en charge digestive :

Pour les thérapeutiques à visée digestive :

- Les extraits pancréatiques étaient pour l'ensemble, administrés seulement chez la moitié des patients (ces médicaments étant non disponibles au Maroc) : 51,1 % des patients.
- La supplémentation vitaminique par des vitamines liposolubles n'a été possible, au même titre que les EP, que chez 30,2% des cas (également non disponible au Maroc). Celle-ci a été assurée par les formules hydrosolubles commercialisées au Maroc, les formules polyvitaminiques et une prise orale de vitamine K tous les 15 jours .
- Une supplémentation orale hypercalorique a été prescrite chez 3 patients : 6,9%

- La nutrition entérale au long cours n'a été conduite chez aucun patient , introduite uniquement durant l'hospitalisation et achevée à la sortie : les possibilités de soins à domicile étant très limitées.

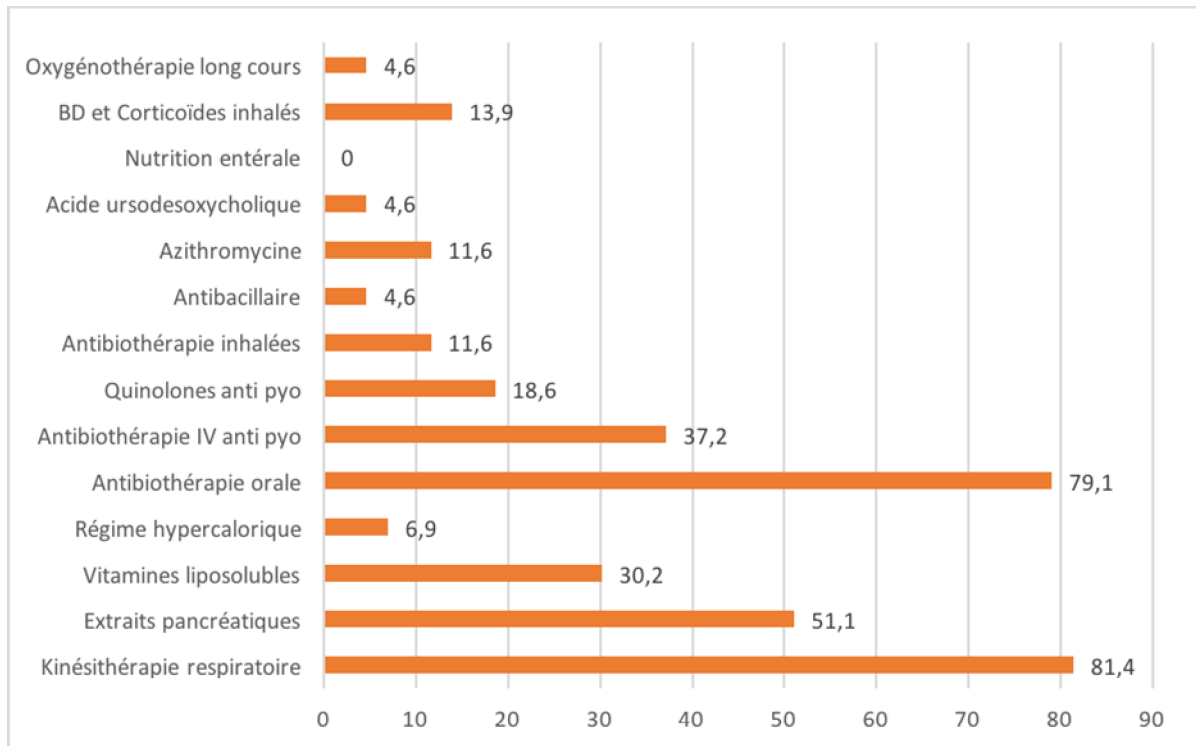


Figure 35 : Différentes modalités thérapeutiques prescrites chez nos patients (en pourcentage)

12-Evolution et Suivi:

L'évolution n'a pas été bien documentée sur toutes les fiches.

La durée moyenne de suivi des patients a été de 22 mois.

Il y a eu 7 perdus de vue et 8 décès.

*L'âge actuel des patients vivants est entre 3 et 17 ans pour les extrêmes, avec un âge moyen de 9 ans .

* Sur le plan digestif : l'évolution était bonne pour les patients sous EP avec :

- Rétablissement d'un transit normal (22/43): 51,1% des malades .
- Rattrapage staturo-pondérale (20/43): 46,5% des malades .

*Sur le plan respiratoire :

- Nous avons noté une amélioration clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire chez dix patients ; deux enfants sont restés stables; et une aggravation respiratoire dans trois cas (excacerbations et cures antibiothérapie en IV) .
- La colonisation à pyocyanique s'est avérée intermittente chez 5 patients et chronique chez 30 patients , d'autres patients ont été colonisés au cours de l'évolution .
- Le nombre moyen d'antibiothérapie IV par patients était de : 2 Fois/an.

13-Complications :

Des complications plus ou moins sévères ont émaillé le cours évolutif de nos patients, essentiellement respiratoires :

- La survenue d'exacerbations respiratoires sévères chez 23 patients (soit 53% des patients).
- Des épisodes d'hémoptysie de faible abondance chez 6 patients (soit chez 14% patients).
- Le passage à la chronicité de l'infection respiratoire à pyocyanique chez 23 patients (soit chez 53,4% des patients).
- Une polypose nasale chez 16 patients (soit chez 37,2 % patients)
- Une IRC avec une HTAP et des complications cardiaques : Coeur pulmonaire chronique chez 6 patients (soit chez 14%) .

Sur le plan digestif, on a noté la survenue :

- D'une cirrhose biliaire chez deux patients
- D'un syndrome d'obstruction intestinale distale chez trois autres patients
- Un seul cas de diabète.

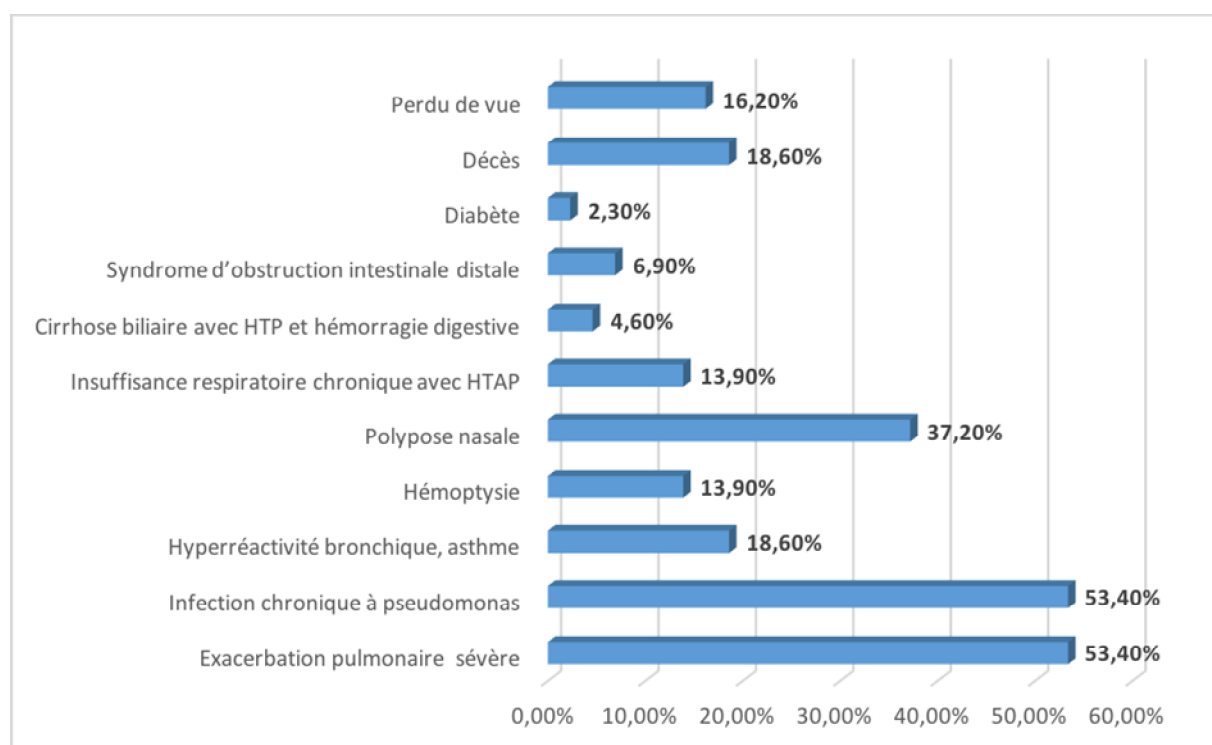


Figure 36 : Les complications ayant marqué l'évolution de nos patients

Observation clinique: voici l'observation clinique d'une patiente de notre série .

Identité :

L'enfant N.B, née le 08/10/2004, de sexe féminin, âgée de 12 ans actuellement, originaire du Nord du Maroc (Tétouan), première d'une fratrie de deux, scolarisée.

Motif d'hospitalisation (hospitalisation du 10/03/2013): Pneumopathie hypoxémiante avec retard staturo-pondéral

Antécédents :

Personnels :

Naissance à terme par voie haute pour macrosomie, cri immédiat, bonne adaptation extra-utérine, poids de naissance de 5000g.

Méconium émis < 24 heures, allaitement mixte depuis la naissance, diversification alimentaire à partir de l'âge de 6 mois.

Vaccination à jour selon programme national immunitaire.

Bon développement psychomoteur.

Pas de notion de vomissement chronique.

Pas de notion de diarrhée chronique.

Pas notion de contagé tuberculeux récent.

Plusieurs hospitalisations: DHA sévères, bronchopneumopathies

Retard staturo-pondéral .

Familiaux :

Pas notion de consanguinité

Pas de cas similaire dans la famille

Sœur âgée de 6ans, scolarisée, bien portante

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3 ans par la survenue de pneumopathies à répétition , traitées en ambulatoire par antibiothérapie orale, à raison d'un épisode par mois au début , aggravées par la suite de bronchorhée matinale et d'une toux chronique, sans notion d'hémoptysie.

Hospitalisée actuellement pour une symptomatologie respiratoire faite de toux émétisante productive avec expectorations verdâtres ; dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'anorexie .

Examen clinique à l'admission :

Poids : 22 kg (-1DS), Taille : 120 cm : (-1DS) IMC= 15 kg/m²

Enfant eupnéique apyrétique, conjonctives normocolorées

Gorge propre, tympons translucides, pas d'adénopathies cervicales,

Examen pleuro-pulmonaire :

FR : 38c/min SaO₂ : 88% sous air Hippocratisme digital

Pas de déformation thoracique, Pas de signes de lutte respiratoire. L'auscultation pleuro-pulmonaire trouvait des râles ronflants bilatéraux. La palpation et la percussion étaient sans particularités .

Examen cardiovasculaire :

FC : 98 bat/min, TA : 80/50

Les bruits du cœur étaient bien perçus, pas de souffle,

Les pouls périphériques étaient bien perçus et symétriques .

Examen abdominale :

Abdomen souple,

Pas d'HSMG, pas de masse palpable.

Pas d'ascite.Pas de circulation veineuse collatérale.

Examen des aires ganglionnaires : libres

Examen cutané- muqueux : Pas d'ictère .Pas d'œdème. Pas d'éruption cutanée

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

Le reste de l'examen clinique était sans particularités .

Conclusion clinique :

Il s'agit d'un enfant âgé de 7ans et demi (actuellement de 12 ans), ayant comme antécédents des bronchopneumopathies à répétition , hospitalisée dans un tableau de pneumopathie hypoxémiante , et chez qui l'examen clinique trouve un enfant polypéneique avec à l'auscultation pleuropulmonaire des râles ronflants bilatéraux diffus , avec retard staturo-pondéral .

Diagnostics à évoquer : devant les pneumopathies à répétition et le retard staturo-pondéral : La dilatation des bronches, séquelles de viroses, la tuberculose pulmonaire, un déficit immunitaire, la mucoviscidose

Bilans para-cliniques faits dans le service:

***Biologiques :**

NFS : Hb=11,9 g/dl ;GB= 14600/mm³ (PNN= 57%, Lymphocytes=15%);
PQT=387000/mm³.

CRP : 54mg/L ; Fibrinogène : 5.16g/l

Ionogramme sanguin: normal

Bilan hépatique : ASAT :22UI/L, ALAT : 9UI/L, PAL : 118UI/L, GGT : 13UI/L (pas de cytolysé ni de cholestase)

TP : 69%

ECBC : Staphylococcie aureus multisensible, pseudomonas aerogénosa (souche mucoïde)

Recherche de BK dans les crachats : positive / Tuberculose pulmonaire **TPM** +

Test de la sueur= 88mmol/l

Elastase pancréatique dans le selles : 66ug/g selles (Insuffisance pancréatique exocrine sévère)

Anticorps anti exotoxine A de pseudomonas aeruginosa : positifs

***Radiologiques :**



Figure 37 : Radigraphie du thorax de face : gros hile bilatéral ; d'allure ganglionnaire, épaississement péri-bronchique associé à des opacités alvéolaires diffuses aux deux champs pulmonaires évoquant une broncho-pneumopathie infectieuse.

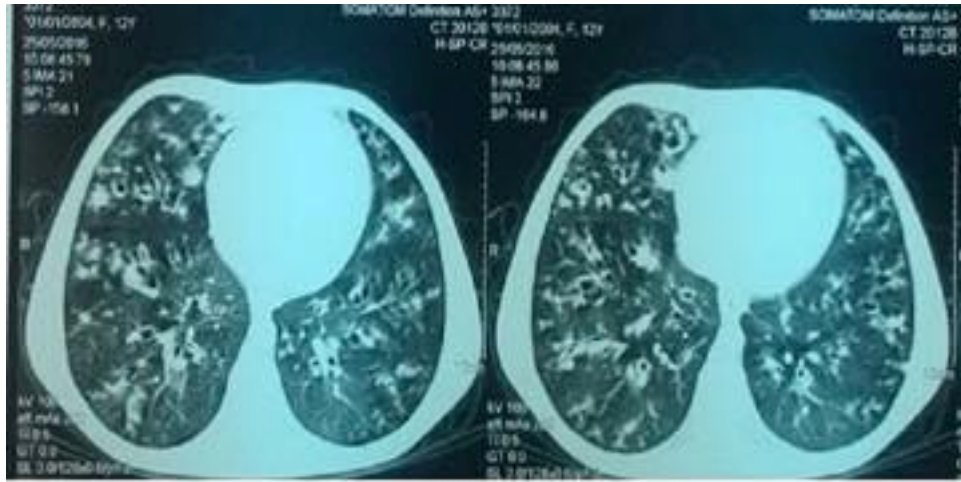


Figure 38 et 39 : TDM thoracique en coupe axiale : *bronchiectasies cylindriques touchant les bronches sous segmentaires de façon diffuse aux deux champs pulmonaires avec épaississement pariétal et opacités nodulaires, centro-lobulaires et des opacités linéaires dans les parties distales.*

-scores radiologiques de sévérité : sévères

- Score de Schwachman: **55/100**

- Score de Brasfield: **18/25**

***EFR :**

VEMS: 65%

***Etude moléculaire :**

Mutations CFTR : R1162X/c.3140-16T

Le diagnostic de mucoviscidose a été donc confirmé.

CONCLUSION :

Mucoviscidose diagnostiquée chez un enfant de 8 ans, au stade de DDB et d'insuffisance pancréatique exocrine , avec un test de la sueur positif (à 88mmol/l) et chez qui l'étude génétique a révélé la mutation CFTR : R1162X/c.3140-16T

TRAITEMENT :

Kinésithérapie respiratoire quotidienne

Antibiothérapie intraveineuse à base de :

- fortum 300mg/kg/jour (jl :1/11/12)
- amiklin 30mg/kg/jour (jl :1/11/12)

Antibiothérapie inhalée à base de colimycine 2Millions d'unités/jour

Extraits pancréatiques : Eurobiol 3 gel/jour à 25000UI

EVOLUTION :

Sur le plan respiratoire : L'évolution à long terme a été marquée par la survenue d'exacerbations sévères et des épisodes d'hémoptysie .

PRONOSTIC :

Le diagnostic n'a été fait qu'à l'âge de 7 ans et demi au stade de séquelles respiratoires majeures , DDB kystiques , infection à pseudomonas aeruginosa ; et donc le pronostic est d'emblée sévère et l'esperance de vie est donc très reduite .



Discussion

I- EPIDEMIOLOGIE :

a-DANS LE MONDE :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques récessives graves dans la population Caucasienne. En effet, son incidence est de 1/ 2500 naissances [76] , alors que celle-ci est d'environ 1/15 à 30 000 dans les populations asiatiques et africaines [77].

Selon les registres internationaux les plus récents [78]:

- En Europe, la ECFS, recense: 38 985 patients en 2016
- 28 676 patients aux Etats-Unis pour l'année 2015, selon la CFF
- 4128 patients au Canada pour l'année 2016 selon la CFC
- 3294 en Australie pour l'année 2016 selon la CFFA
- 3511 au Brésil pour l'année 2016 selon le GBEFC .

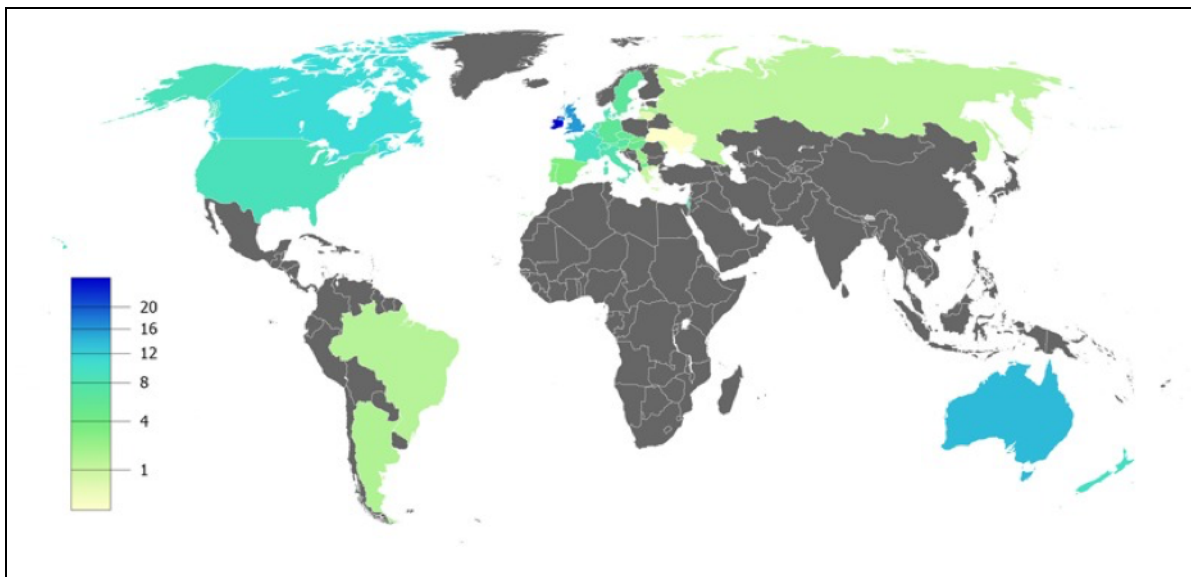


Figure 40 : Estimation de la prévalence de la mucoviscidose pour 100 000 habitants dans le monde

Tableau III : Incidence de la mucoviscidose dans le monde en 2004 selon l'OMS

Pays	Incidence (cas par x naissances)
Europe	
Finlande	25.000
Turquie	<10.000
Suède	7.300
Pologne	6.000
Irlande du Nord (Royaume-Uni)	5.350
Fédération de Russie	4.900
Danemark	4.700
Estonie	4.500
Norvège	4.500
Hollande	3.650
Grèce	3.500
Espagne	3.500
Allemagne	3.300
République Tchèque	2.833
Royaume-Uni	2.600
Italie	2.438
France	2.350 (*)
Suisse	2.000
Ecosse (Royaume-Uni)	1.984
Irlande	1.800
USA	3.500
Amérique Latine	
Mexique	8.500
Brésil	6.902
Chili	4.000
Cuba	3.900
Moyen Orient	
Emirats Arabes Unis	15.876
Bahreïn	5.800
Asie	
Inde	40.000 - 100.000
Japon	1.000.000 - 350.000
Afrique	
Afrique du sud (population africaine)	7.056
Australie	2.500

* : actuellement, selon les données du dépistage, l'incidence se situe à 1/4600 naissances[79].

b-En France :

En France, il existe depuis 2002 un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, ce qui a permis de réévaluer l'incidence de la maladie dans ce pays. Elle serait près de deux fois moins élevée que les estimations antérieures, d'environ un nouveau-né sur 4 600 naissances, soit une fréquence d'hétérozygotes de l'ordre de 1 sur 35. L'incidence varie selon les régions de 1/2500 dans le nord-ouest à 1/10000 dans le sud-est. Il y aurait environ 5 à 6 000 personnes atteintes de la mucoviscidose et 2 millions de porteurs hétérozygotes sains [79].

Les dernières données épidémiologiques concernant la maladie, sont celles du Registre Français de la Mucoviscidose de 2015, publiées officiellement en 2016 .

Selon les chiffres: 6585 patients ont été recensés en 2015 , dont 46,3% représentant la catégorie pédiatrique, correspondant à 3029 enfants [79].

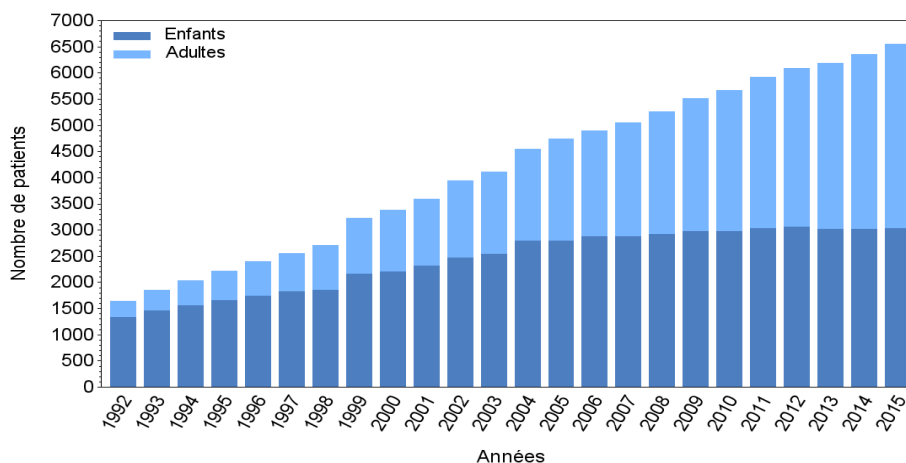


Figure 41 : Prévalence de la mucoviscidose en France au cours des années: de 1992 à 2015

On observe au sein de la France des disparités au niveau de la répartition géographique des malades, en effet on peut remarquer deux arcs où le nombre de patients est plus élevé : le premier arc, nord-ouest, où l'on retrouve de fortes prévalences en Bretagne et dans le Nord puis le second arc, à l'est de la France, présentant de fortes densités de malades principalement dans le Doubs, en Meurthe-et-Moselle, dans le Var et en Haute-Corse. Il en est de même pour le département de la Réunion qui présente un fort taux de patients atteints de mucoviscidose [80].

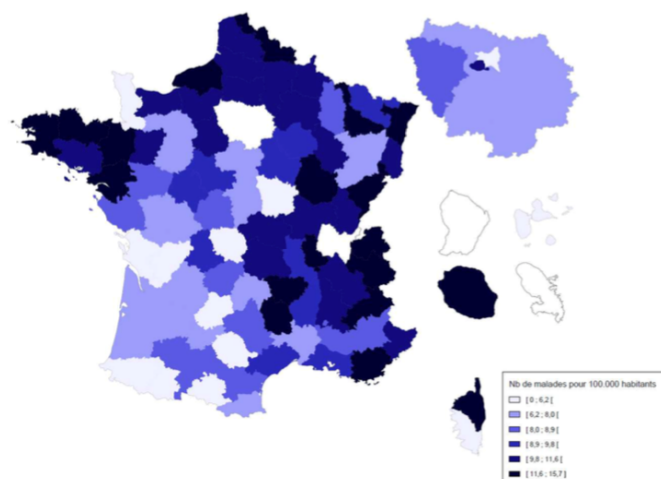


Figure 42 : Prévalence de la mucoviscidose par département en France (*nombre de patients pour 100 000 habitants*)

Même si l'âge moyen augmente d'année en année, la population atteinte de mucoviscidose reste globalement assez jeune. Effectivement on note qu'en 2015 l'âge moyen était de 21,3 ans alors qu'il était de 17,1 ans en 2007. De plus, grâce à la recherche et aux progrès de la médecine, l'espérance de vie est désormais évaluée à 46 ans alors qu'elle n'était que de 7 ans en 1965 . Cependant, l'âge moyen du décès passe de 9 ans en 1985 à 22 ans en 2005 et à 34 ans en 2015 [79].

Aussi peut-on remarquer que le nombre d'hommes atteints excède celui des femmes, aussi bien pour la catégorie adulte que pour celle des enfants , ainsi le sexe ratio dans cette dernière est proche de 1 .

Tableau IV : Caractéristiques de la population atteinte de mucoviscidose en France ,
par sexe et âge

Caractéristiques	2013		2014		2015	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Patients vus dans l'année	3202	2984	3288	3066	3408	3139
Enfants	1546	1475	1535	1483	1559	1470
Adultes	1656	1509	1753	1583	1849	1669
Age moyen (années)	20.3	20.1	20.9	20.7	21.3	21.2
Age médian (années)	18.6	18.2	19.2	18.7	19.6	19.2

Registre français de la mucoviscidose 2015

Sur le plan génétique, de part la grande hétérogénéité moléculaire , il existe de grandes variations géographico-éthniques des mutations du gène CFTR .

La prévalence des mutations du gène CFTR , les plus fréquentes, est illustrée dans le tableau suivant :

Tableau V : Prévalence des 40 mutations les plus fréquentes en France

Mutations	Nombre de patients *	Proportion (en %)
F508del	5453	83.3 %
G542X	353	5.4 %
N1303K	279	4.3 %
2789+5G->A	159	2.4 %
1717-1G->A	136	2.1 %
R117H	130	2.0 %
R553X	120	1.8 %
G551D	113	1.7 %
W1282X	92	1.4 %
3849+10kbC->T	88	1.3 %
3272-26A->G	80	1.2 %
Y122X	74	1.1 %
L206W	71	1.1 %
D1152H	69	1.1 %
I507del	69	1.1 %
2183AA->G	64	1.0 %
711+1G->T	62	0.9 %
R1162X	57	0.9 %
R347P	56	0.9 %
3120+1G->A	48	0.7 %
G85E	45	0.7 %
R334W	45	0.7 %
3659delC	43	0.7 %
A455E	42	0.6 %
Y1092X	41	0.6 %
S945L	39	0.6 %
1078delT	36	0.5 %
1811+1.6kbA->G	36	0.5 %
R347H	36	0.5 %
394delTT	33	0.5 %
W846X	29	0.4 %
621+1G->T	27	0.4 %
S1251N	25	0.4 %
E60X	24	0.4 %
R1066C	24	0.4 %
L997F	19	0.3 %
1677delTA	18	0.3 %
E585X	18	0.3 %
G1244E	18	0.3 %
2711delT	17	0.3 %

* Avec au moins une copie de la mutation considérée.

Registre français de la mucoviscidose 2005

c-AU MAGHREB :

La maladie est réputée rare en Afrique du Nord et au Maghreb.

En revanche, il n'existe pas de chiffres précis concernant la prévalence au Maghreb, bien que quelques études de recherche de mutations de CFTR aient été réalisées sur des effectifs réduits en Algérie [81], en Tunisie [82,83] et au Maroc [84]. Pour la plupart les mutations sont celles retrouvées en Europe telles F508del, G542X et N1303K, quoiqu'à des fréquences différentes. Quelques mutations seraient plus spécifiques à la population Maghrébine.

c-1En Algérie :

La mucoviscidose souffre en Algérie d'un retard considérable en matière de diagnostic et d'accès aux soins. Sa fréquence n'est pas connue. Il n'existe pas de registre national. Les premiers travaux sur la maladie ont été publiés par les professeurs Benallègue et Grangaud en 1969. L'équipe du professeur Baghriche a rapporté 45 cas observés en une quinzaine d'année en 2006. Loumi a publié en 2008 les mutations du CFTR observées chez 36 patients algériens. Une étude de la cohorte de l'Ouest Algérien atteinte de mucoviscidose suivie dans le service de pneumologie et allergologie pédiatriques de l'hôpital "Boukhroufa Abdelkader" d'Oran a permis de dégager certaines caractéristiques de la maladie de la population algérienne. Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective sur une période de 11 ans (de juin 1999 à décembre 2010) : Dix neuf patients ont été inclus dans l'étude. Il s'agit d'enfants âgés moins de 18 ans, demeurant dans l'Ouest Algérien, présentant une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques de maladie, dont le diagnostic de mucoviscidose a été confirmé par 2 tests de la sueur positifs [85].

Par ailleurs, une étude génétique de la mucoviscidose dans un échantillon de la population Algérienne, dont le principal objectif était la caractérisation des mutations responsables de la mucoviscidose chez 24 patients appartenant à 24 familles non apparentées a montré les résultats suivants [81] :

-Sur les 24 familles étudiées, 16 présentent une **consanguinité** soit 66,66%.

- 5 mutations ont été identifiées : c.1521_1523delCTT (F508del), c.579+1G>T (711+1G>T), c.1624G>T (G542X), c.3909C>G (N1303K), et c.1652G>A (G551D).

-La mutation c.1521_1523delCTT (**F508del**) est la plus fréquente, avec une fréquence de 21,42% ce qui est comparable à celle rapportée par Cabet et al en 2010, où on estime cette dernière à 20% (sur un échantillon de 27 patients). Loumi et al rapportent une fréquence de 16,7%. Cette différence peut s'expliquer par la taille de l'échantillon (21 versus 36). En revanche, les résultats de cette étude concordaient avec ceux de la littérature rapportant une fréquence assez faible en Afrique du Nord.

Retrouvée chez deux patients à l'état homozygote, la c.680T>G (L227R) a été rapportée pour la première fois en 1993 chez une patiente Algérienne. Cette mutation semble spécifique à la population Algérienne de part la littérature, rare dans les autres populations .

c-2-En TUNISIE [82,83,86]:

En Tunisie, la mucoviscidose n'est pas exceptionnelle mais est diagnostiquée en retard , comme l'a révélé une étude rétrospective portant sur les dossiers d'enfants atteints de mucoviscidose hospitalisés dans 4 services de pédiatrie de Tunis durant une période de 15ans (1997 – 2012).

Le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez 33 enfants dont 23 étaient de sexe masculin ; le sexe ratio était égal à 2,3. L'anamnèse a permis de retrouver une **consanguinité** dans 15 cas (47 %), des antécédents familiaux de mucoviscidose dans 2 cas et des décès en bas âge dans un tableau évocateur de mucoviscidose dans 9 cas.

Le début des manifestations était précoce dans cette série, concorde avec les publications tunisiennes précédentes : la maladie a débuté avant l'âge de 1 an chez 80% des patients et 87% des patients de Khemiri et al . La révélation néonatale a intéressé respectivement 19 et 37% des patients . Les manifestations néonatales étaient dominées par l'iléus méconial. La choléstase néonatale a été révélatrice dans un cas de cette série. L'âge de révélation était plus tardif dans la série de Chaabouni et al: seulement 57% des patients étaient symptomatiques avant l'âge de 18 mois .

La biologie moléculaire, réalisée dans 29 cas (88%) était positive chez 23 patients (70%). Elle a permis de poser le diagnostic dans deux cas présentant un test de la sueur négatif. La mutation F508del a été retrouvée dans 17 cas (51%). Elle était à l'état homozygote dans 11 cas (33%) et hétérozygote dans 6 cas (18%). Dans cette série, la mutation F508del était donc aussi majoritaire (51%), suivie de la mutation E1104X.

La plus grande série tunisienne publiée est celle de Messaoud et al ; elle a concerné l'épidémiologie moléculaire de la mucoviscidose et a porté sur 390 enfants : En 2005, l'étude génétique de la mucoviscidose en Tunisie a permis d'identifier 17 mutations localisées sur différents exons du gène CFTR. La mutation F508del, sévère, était la plus fréquente (50,74%), suivie de la mutation E1104X (16,18%) et 3 autres mutations communément retrouvées dans les pays du bassin méditerranéen : G542X (7,96 %), W1282X (6,66 %) et N1303K (5,92 %). Concernant cette série, la mutation Δ F508 était aussi fréquente et prédominante (51%), suivie de la mutation E1104X, définissant toutes les deux à un phénotype sévère .

Tableau VI : Spectre des mutations du gène CFTR dans la population tunisienne selon T.Messaoud et al (2005)

Mutations	Pourcentage	Mutations	Pourcentage
F508del	50,74	D1270N	0,37
G542X	7,96	V201M	0,18
W1282X	6,66	Y 122X	0,18
N1303K	5,92	T665 S	0,18
711+ 1G→ T	4,25	R1066C	0,18
2766del 8	1,85	I 148T	0,18
E1104X	1,66	F1166C	0,18
G85E	1,11	L1043R	0,18
R74W	0,37	Non déterminée	17,77

c-3-AU MAROC :

A l'échelle nationale, la mucoviscidose est réputée rare, mais son incidence réelle reste inconnue, probablement à cause du sous-diagnostic de la maladie, du manque d'études génétiques, et l'absence du test de la sueur fiable jusqu'à ces dernières années .

L'épidémiologie de la mucoviscidose au Maroc est peu documentée par rapport à ses voisins algériens et tunisiens. Aucune donnée précise, n'est disponible, sur la prévalence de la mucoviscidose dans le pays. La pathologie moléculaire *CFTR* n'a pas été étudiée dans la population marocaine autochtone. Les populations de notre pays ont des origines multiples surtout Berbères et Arabes, mais proviennent aussi des Phéniciens, de Romains, de Byzantins, de Turcs, de Morisques, d'Africains subsahariens et des européens de l'époque coloniale [84] .

Les données de la littérature sur le profil clinique de la mucoviscidose, et sur le spectre des mutations du gène *CFTR* au Maroc sont pauvres. Les seules études disponibles concernent des patients d'origine marocaine vivants en Europe ou en Israël [84].

Dans une étude marocaine réalisée dans un pôle de génétique médicale au Maroc et par une approche d'épidémiologie moléculaire prenant en considération le taux élevé de consanguinité dans la population marocaine native (près de 15 % des mariages) , une recherche des personnes hétérozygotes sur un échantillon d'ADN provenant de témoins sains non apparentés, a estimé que la prévalence de la mucoviscidose au Maroc serait comprise entre 1/1680 et 1/4150, se rapprochant de celle rapportée dans les populations européennes . Ces chiffres sont en contradiction avec l'idée largement répandue chez nos professionnels de la santé, selon laquelle la mucoviscidose est une pathologie exceptionnelle dans notre population et suggèrent que la population marocaine est à risque pour la mucoviscidose et indiquent que la prévalence de celle-ci pourrait être de l'ordre de celle observée dans les populations européennes [84] .

Concernant notre étude multicentrique : le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez 43 enfants dont 25 étaient de sexe masculin ; le sexe ratio a été à 1,3. L'anamnèse a permis de retrouver une consanguinité dans 27 cas (62,8%), des antécédents familiaux de mucoviscidose

dans 2 cas (une sœur et un frère) : ceci permet de conclure d'une part que la consanguinité est assez fréquente et répandue dans notre pays, et qu'elle constitue, d'autre part un facteur de risque important et non négligeable dans la survenue de cette pathologie à transmission autosomique récessive.

Le début précoce des manifestations dans notre série, corrobore les données de la littérature, et se rapproche de celui de la population tunisienne et algérienne: En effet, la maladie a débuté chez nos patients avant l'âge de 1 an avec une moyenne de 8 mois. En particulier, la révélation néonatale a intéressé 4 cas (9,3% des patients). Les manifestations néonatales étaient dominées par le retard d'émission méconial.

Concernant la répartition géographique de nos patients, celle-ci a prédominé dans les régions du nord-ouest du Maroc : Taounat et Fès avec respectivement 26% et 20%. Ceci peut être expliqué en partie par le recrutement plus important de malades issus de ces régions. Néanmoins on reconnaît en fait **le gradient nord-sud et ouest-est** de la maladie au Maroc.

Dans une étude rétrospective ; de la cohorte Maghrébine atteinte de mucoviscidose suivie au CRCM de Lyon ; recensée sur une période de 15 ans allant de 1995 à 2010 : parmi les 302 malades âgés moins de 18 ans, vingt cinq sont de père et de mère d'origine Maghrébine, soit 8 % de la cohorte. Il s'agit de 11 garçons et 14 filles. Cette étude nous permettra de révéler certaines caractéristiques de la maladie et de les comparer chez nos patients [85].

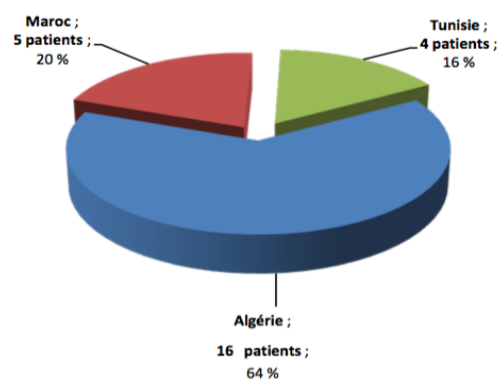


Figure 43 : Répartition des patients de la cohorte Maghrébine de Lyon selon leur pays d'origine

Tableau VII: Comparaison des caractéristiques (Sexe Ratio, consanguinité) de la mucoviscidose selon le pays

	France selon le RFM de 2015 [79] (enfants)	TUNISIE dans une série tunisienne de 33 cas [83]	MAROC : Notre série de 43cas	ALGERIE : Dans une série de 24 cas [81]	ALGERIE : cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas[85]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients[85]
Sexe Ratio	1,06 (filles : 1470) (garçons: 1559)	2,3 (filles : 10) (garçons :23)	1,3 (filles :18) (garçons :25)	2 (filles : 8) (garçons :16)	1,37 (filles : 8) (garçons :11)	0,78 (filles : 14) (garçons :11)
Cosanguinité	(non précise , très faible : la cosanguinité en France est <10%)	47%	62,8%	66,66%	58%	55%

De transmission autosomique, la mucoviscidose touche aussi bien les garçons que les filles. Dans notre étude, le sexe masculin représente 58 % des cas. Alors qu'il est aux alentours de 51 % en France . Cela peut s'expliquer probablement par une mortalité supérieure chez les filles soulignée depuis longtemps .

Une consanguinité est retrouvée dans 62 % des cas dans notre cohorte, elle est de 47 % dans la cohorte tunisienne et atteint les 66% en Algérie. Ceci permet de conclure aux taux élevés de la consanguinité au Maghreb et le risque accru de transmission des maladies héréditaires dans ces populations. L'absence de consanguinité n'élimine pas la mucoviscidose.

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques diagnostiques de la mucoviscidose en France, en Tunisie, en Algérie et dans notre série

	France selon Le registre français de la mucoviscidose de 2015 [79]	TUNISIE dans une série tunisienne de 33 cas [83]	MAROC : Notre série de 43cas	ALGERIE : cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [85]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [85]
Age moyen au début des symptômes	Précoce dans les premiers mois de vie	6 mois (chez 80% des patients)	3 mois	3 mois	3mois
Signes néonataux	Iléus méconial (11,3%)	Iléus méconial (15%) Cholestase (3%)	Iléus méconial (2,9%) Retard d'émission méconiale (5,7%) Cholestase (2,9%)	Aucun	Iléus méconial (16%) Retard d'émission méconiale (8%) Cholestase (4%)
Age médian au diagnostic	2,2 mois en 2015	22 mois	26 mois	31mois	20 mois
Délai (retard) au diagnostic	Dépistage systématique depuis 2002	16 mois	24 mois	28 mois	17 mois

Le diagnostic est porté tardivement dans notre cohorte, à un âge moyen de 26 mois alors que les signes d'appel étaient présents dès les 3 premiers mois de vie. Le délai moyen entre l'apparition de symptômes et le diagnostic chez nos malades est ainsi de 24 mois. Le caractère non spécifique des symptômes peut expliquer aussi ce retard en orientant vers d'autres diagnostics, en dehors de l'absence du dépistage systématique et de la difficulté d'accès au test de la sueur .

L'âge médian du diagnostic est de 7 mois en Allemagne; 6 mois aux Etats-Unis en 2008 pour l'ensemble des 24 487 patients ; à 2 mois en France en 2015 pour les patients inscrits dans le registre et pour lesquels l'âge au diagnostic est connu. L'âge du diagnostic en France s'explique par le dépistage néonatal systématique généralisé en 2002 [85] .

A l'encontre des cohortes Européennes, l'iléus méconial, manifestation classique de la mucoviscidose (11,3 % des cas), n'est signalé que chez 2,9% dans les notre cohorte. Cela veut vraisemblablement dire que le diagnostic n'est pas évoqué chez ces enfants qui probablement décèdent dans la période néonatale. C'est certainement une première piste pour améliorer le diagnostic et élargir les indications du test de la sueur dans notre pays .

II-MANIFESTATIONS CLINIQUES ET PARA-CLINIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE :

La mucoviscidose est une maladie qui affecte les épithéliums glandulaires de très nombreux organes. Les symptômes seront donc nombreux .

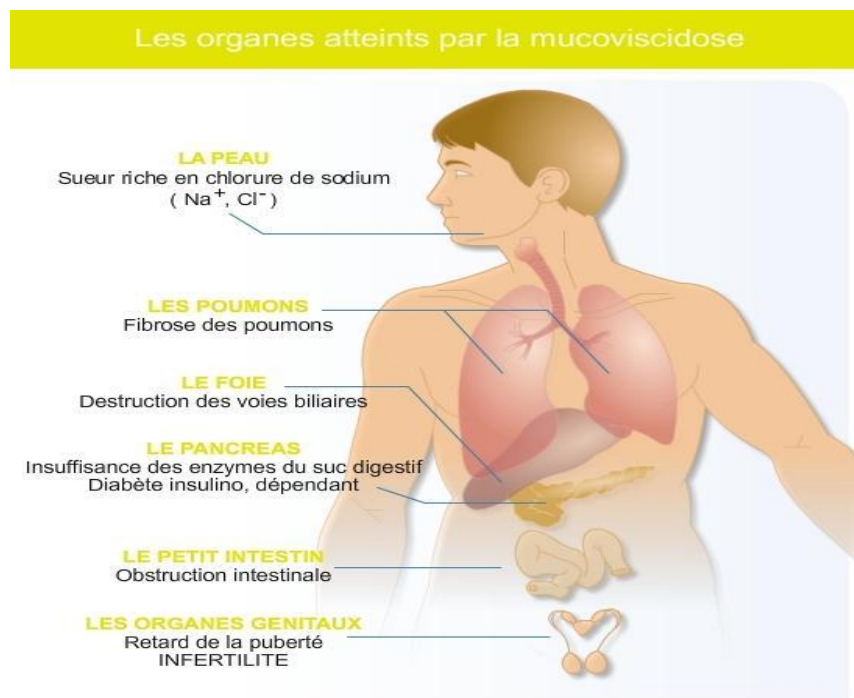


Figure 44 : Organes touchés au cours de la mucoviscidose

1-Manifestations respiratoires:

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les manifestations broncho-pulmonaires sont au premier plan de la maladie. L'atteinte respiratoire est la plus grave, elle est responsable de la majeure partie de la mortalité et de la morbidité [87] . La fonction respiratoire s'aggrave progressivement avec l'âge. En effet, dès les premières années de vie surviennent des infections broncho-pulmonaires qui endommagent le parenchyme pulmonaire conduisant ainsi à une insuffisance respiratoire [88] .

Dans notre série, les manifestations respiratoires étaient au premier plan (82,9% des patients étaient hospitalisés pour des signes respiratoires : dont 88,6% avaient des antécédants de BPP répétées et 65,7 % présentaient des signes physiques de l'appareil respiratoire au moment du diagnostic) ; et étaient d'emblée sévères avec insuffisance respiratoire chronique (8,6 % des cas). La gravité de l'atteinte respiratoire était due à la précocité de la colonisation chronique par le PA et à l'insuffisance thérapeutique . Même lors du suivi de ces patients, l'atteinte respiratoire restait dominante, conditionnant ainsi la qualité de vie et le pronostic vital .

a- 1- Signes cliniques :

L'atteinte pulmonaire est précoce et peut apparaître dès les premiers mois de vie. L'atteinte initiale est souvent peu marquée, puis une infection bronchique chronique s'installe progressivement. L'évolution se fait par poussées et conduit peu à peu à l'insuffisance respiratoire chronique à l'âge adulte [89] .

a- 1- 1 Chez le nouveau-né et le nourrisson [90] :

Les manifestations cliniques respiratoires sont peu spécifiques, il s'agit le plus souvent de bronchites récidivantes avec une toux sèche persistante entre les épisodes .

Les effets de l'épaississement du mucus peuvent se manifester dès la première année de vie chez le nourrisson, par des épisodes de toux sèche quinteuse devenant rapidement productive. Il s'agit bien de signes non spécifiques, mais devenant des signes d'appels de mucoviscidose dès lors qu'ils deviennent récurrents (le caractère récidivant était présent chez tous les patients de notre étude). La grande fréquence des infections virales communautaires à cet âge rend difficile l'attribution de symptômes non spécifiques à la mucoviscidose. Ceux-ci seront plus sujets aux bronchites et bronchiolites que les enfants sains, même si, sur le plan clinique elles restent similaires, celles-ci sont surtout remarquables par leur caractère traînant, d'autant plus évocatrices qu'elles sont associées à des troubles digestifs ou à des difficultés de croissance; encombrement persistant nécessitant une kinésithérapie respiratoire au long cours et une toux chronique.

D'autres signes pourront être rencontrés pendant les premières années de vie, comme une respiration sifflante ou une hyper-réactivité bronchique : signes qu'on retrouve dans notre série.

a-1-2- Chez l'enfant :

Elle se traduit par une bronchopathie chronique obstructive quasi-constante et précoce, puis la constitution progressive de dilatations des bronches.

Ainsi chez l'enfant, les symptômes associent une toux avec une expectoration, des bronchites répétées et l'évolution est marquée par la survenue d'exacerbations infectieuses répétées [91].

En effet, l'inflammation chronique des voies respiratoires va modifier profondément les structures fibro-élastiques bronchiques, entraînant des bronchectasies, qui correspondent à une augmentation permanente du calibre bronchique. Celles-ci se traduisent cliniquement par une dyspnée d'intensité variable, accompagnée d'une bronchorrhée et parfois même d'hémoptyses.

A l'examen clinique, plusieurs signes cliniques pourront être observés sur le plan respiratoire comme une distension thoracique, identifiable par un thorax en tonneau et par imagerie par une augmentation du volume pulmonaire avec aplatissement des coupes diaphragmatiques ou même une déformation thoracique débutante (thorax globuleux et cyphose dorsale).

Ces deux signes : la déformation thoracique et l'hippocratisme digital (très caractéristique des DDB et se définissant par des ongles en « verre de montre » ainsi que des doigts dit en « baguette de tambour ») précèdent très souvent l'insuffisance respiratoire et ont été retrouvés chez 65,7% de nos patients dans notre étude, témoignant de l'évolution chronique et du stade avancé de la maladie.



Figure 45 : Hippocratisme digital chez un enfant

L'auscultation peut être normale au stade initial de la maladie, en dehors des exacerbations ou des surinfections, ou peut retrouver des sifflements thoraciques (constatés chez 60 % de nos patients) ou des râles bronchiques ronflants, crépitants ou sous crépitants en cas de foyer pulmonaire.

Enfin, l'examen clinique peut révéler des complications respiratoires, avec emphysème sous-cutané, tympanisme à la percussion avec hypersonorité, abolition des vibrations vocales et abolition des murmures vésiculaires évoquant ainsi un tableau de pneumothorax, résultat d'un emphysème bulleux [92,93,94].

a-2- Les Complications :

L'évolution sur le plan respiratoire se fait par poussées volontiers déclenchées par les infections virales ou bactériennes.

Les poussées se traduisent de façon plus ou moins marquées par :

****une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire:** modification de la toux, de la dyspnée, de la tolérance à l'exercice, de l'aspect de l'expectoration, de l'auscultation ou des images radiologiques; une altération de l'état général: asthénie, anorexie, perte de poids; la fièvre est inconstante définissant une exacerbation [90].

****une complication :**

a-2-1- Hyper réactivité 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 inhalés mais la fréquence de l'asthme associé à la mucoviscidose reste difficile à apprécier [95].

Dans notre série : 18,60% des patients ont présenté des signes en rapport avec l'HRB

a-2-2- Pneumothorax et pneumomédiastin :

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. 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 [95].

a-2-3- La staphylococcie pleuropulmonaire :

La staphylococcie pleuropulmonaire ne survient plus que de manière exceptionnelle de façon inaugurale ou en cours d'évolution de la maladie.

a-2-4- Les hémoptysies :

Les hémoptysies ne sont pas rares après 10 ans. Sont fréquentes lorsque la maladie évolue, surtout au stade d'IRC. 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.

Si elles sont peu abondantes, il faut traiter la surinfection qu'elles traduisent. Un épisode isolé ne change pas obligatoirement le pronostic à long terme [95].

Dans notre série : des épisodes d'hémoptysies ont été rapportés chez 13,9% des cas au cours de leur évolution .

a-2-5- 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-2-6- L'aspergillose broncho- pulmonaire allergique :

C'est une complication reconnue de la mucoviscidose, avec une fréquence évaluée de 0,6 à 15 %. Elle est souvent de diagnostic difficile, les signes cliniques de la mucoviscidose pouvant être superposables a ceux de l'ABPA. On l'évoque devant une détérioration inexplicable 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. L'aspergillose invasive, quoique rare, est souvent fatale [95].

a-2-7- Infections diverses :

Une surinfection à mycobactéries, un abcès fongique ou bactérien sont rares. Les viroses respiratoires en particulier à virus respiratoire syncytial chez le nourrisson contribue à une morbidité bronchopulmonaire.

a-2-8- Insuffisance cardio-respiratoire progressive :

Conséquence de l'hypoxie d'effort, diurne puis nocturne devenant permanente et responsable d'une hypercapnie menaçante.

Sur le long terme survient l'insuffisance respiratoire chronique qui se traduit par une dyspnée d'effort, une cyanose périphérique, des céphalées matinales, des troubles de l'humeur et du sommeil en rapport avec l'hypercapnie. Elle peut être associée à une HTAP. Elle constitue 9 sur 10 cas la cause de décès dans la mucoviscidose .

Dans notre série: 8,6% de nos patients étaient au stade d'IRC au moment du diagnostic ce qui souligne la gravité des tableaux cliniques chez nos patients et reflète surtout le retard diagnostic; puis 13,90% des patients ont évolué vers l'IRC avec des signes d'HTAP [95].

a-2-9- La contamination bronchique par Burkholderia cepacia :

Elle est responsable d'infections sévères. Ce BGN opportuniste peut conduire à une dégradation pulmonaire rapide ou à un << syndrome cepacia>> associant une septicémie au tableau pulmonaire souvent létal: B.cepacia (génomovars III) est le plus fréquemment associé au syndrome cepacia . En fonction de critères de virulence non encore totalement élucidés, la contamination par B. cepacia peut à l'inverse rester intermittente ou peu symptomatique [95].

a-2-10-Le reflux gastro-œsophagien :

Il est fréquent, son origine est multifactorielle et peut aggraver l'évolution de la bronchopathie, outre les difficultés alimentaires par vomissements et œsophagite [95].

37,1% de nos patients ont présenté cette complication ce qui témoigne de sa fréquence de survenue . Le traitement symptomatique doit être prescrit afin d'éviter les complications digestives propres au RGO d'une part et la dégradation de la fonction respiratoire d'autre part.

a-3-Signes radiologiques :

a-3-1 Radiographie thoracique standard [96]:

Ils 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 rétrosternal et rétrocardiaque ;
- un syndrome bronchique: épaississement péribronchique, images en «rails », en «canon de fusil », impactions mucoïdes ; la localisation aux deux tiers supérieurs des poumons , avec prédominance aux sommets est typique ;
- des dilatations de bronches tantôt kystiques, tantôt pleines; des atelectasies lobaires ou segmentaires, d'abord réversibles puis fixées et sièges de broncheectasies.

Dans notre série : La radiographie du thorax était pathologique chez tous nos patients. Les images étaient très différentes dans leur intensité et leur topographie. L'étendue et l'importance de dégâts parenchymateux sont d'autant plus importantes que l'enfant est plus âgé et que la maladie est évoluée .

La surdistention thoracique était quasi constante, les autres lésions étaient diverses associant un syndrome bronchique et des lésions linéaires et nodulaires aux sommets.



Figure 46: Radiographie thoracique de face chez un patient à un stade évolué de la maladie

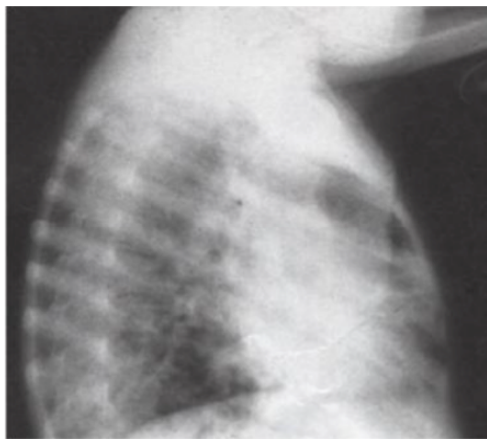


Figure 47 : Radiographie thoracique de profil chez le même patient. *On remarque la cyphose dorsale*

***Scores de sévérité :**

De nombreux scores radiographiques ont été développés pour évaluer la sévérité de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose. Les plus utilisés sont les scores de **Shwachman-Kulczycki (voire annexe 4)**, le score de Chrispin-Norman, le score de Chrispin-Norman modifié, le score de **Brasfield** (ou Birmingham)(**voire annexe 3**), le score de Wisconsin et le Northern score. Tous ces scores présentent une faible variabilité interobservateur, et une bonne corrélation avec les épreuves fonctionnelles respiratoires ainsi qu'avec le taux d'exacerbation [95].

Pour notre étude :

- Le score de Brasfield a été utilisé avec une moyenne de **12,9±4,6** ainsi que le score de Shwachman-Kulczycki avec une moyenne de **50,6** témoignant de la gravité de la maladie chez nos patients et concordant avec son stade évolutif .

a-3-2-TDM thoracique :

L'atteinte structurale des voies aériennes et du parenchyme est au mieux étudiée en scanner.

Dans le cas de la mucoviscidose :

- Il permet en effet de visualiser un important spectre d'entités précises et pertinentes: impactions mucoïdes, bronchectasies, emphysème, épaissement péribronchique [96]. En outre, la sévérité et l'extension des altérations structurales peuvent être définies avec précision par cette imagerie en coupes .
- Les changements dans les scores scannographiques sont étroitement liés aux modifications de l'état clinique, notamment à la qualité de vie et à la survie, au taux d'exacerbation [97], mais également à d'autres paramètres comme la spirométrie (notamment le VEMS), et les paramètres inflammatoires. Lorsqu'une exacerbation est traitée efficacement, les scores s'améliorent rapidement avec l'état clinique [98].

Dans notre série : pour les 30 patients qui ont bénéficié d'une TDM thoracique : ont présenté: un épaississement des parois bronchiques (chez 90% des patients), des images en faveur d'impactions mucoides (chez 86,6% des patients), des condensations parenchymateuses (chez 63,3% des patients), des atéléctasies (chez 60 % des patients), enfin des images en mosaïque traduisant l'obstruction bronchiolaire (chez 56,6% des patients) .

Cette observation est conforme aux données de la littérature.

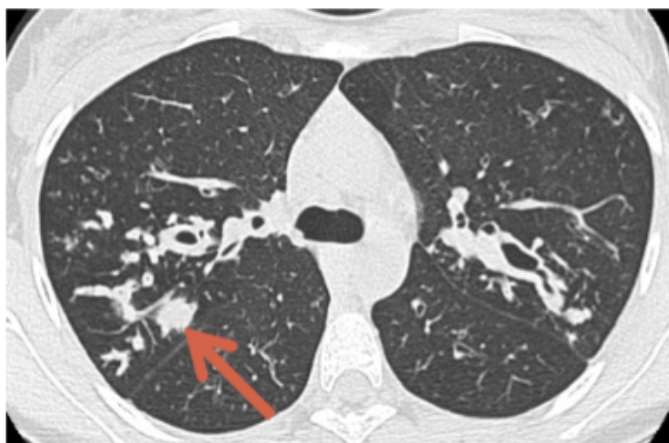


Figure 48: TDM thoracique en coupe axiale : *Impactions mucoïdes et bronchocèles*

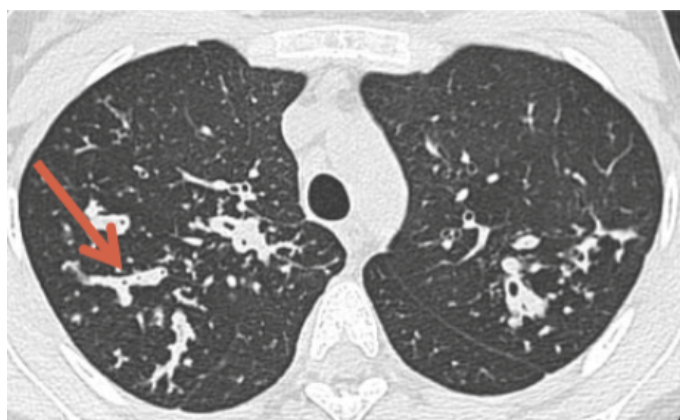


Figure 49 : TDM thoracique en coupe axiale : *montrant un épaississement des parois bronchiques*

***Scores de sévérité : Score de Helbich (voire annexe 5)**

Le score global est corrélé de façon significative ainsi que tous ses items individuellement à la fonction respiratoire des patients et à l'état clinique.

Ce score n'est pas utilisé dans la pratique courante dans notre contexte .

a-4- Explorations Fonctionnelles Respiratoires :

La fonction respiratoire est un paramètre extrêmement suivi lors des consultations-en pneumologie ou pneumo-pédiatrie- des patients ayant la mucoviscidose. Ainsi en fonction des âges, on préférera tel ou tel test, pour leur faisabilité et interprétabilité. Le suivi des différents paramètres et mesures respiratoires permet de surveiller l'évolution de l'atteinte respiratoire, d'évaluer la dégradation fonctionnelle et d'apprécier l'effet des thérapeutiques appliquées :

a-4.1. Mesures chez le nourrisson [99]:

L'EFR du nourrisson reste un examen spécialisé nécessitant un personnel médical et infirmier entraîné. Après l'âge de 2 mois, les mesures se font pendant le sommeil induit par l'hydrate de chloral avec une surveillance clinique et de la saturation en O₂ jusqu'au réveil complet.

Différentes mesures peuvent être réalisées. La mesure des volumes se réduit à la mesure de la CRF. Son augmentation témoigne d'une distension. Plusieurs paramètres peuvent renseigner sur une éventuelle obstruction bronchique. Grâce à un pléthysmographe adapté au nourrisson, on peut obtenir des mesures de résistances et de conductances . Une augmentation des résistances et une diminution de la conductance témoignent d'une obstruction bronchique.

a-4.2. Mesures chez l'enfant d'âge préscolaire [99] :

La mesure des volumes est réduite à la mesure de la CRF. L'obstruction bronchique peut être évaluée par la mesure des résistances pléthysmographiques ou par interruption de débit et par la mesure de la courbe débit-volume adaptée aux jeunes enfants.

a-4.3. Mesures chez le grand enfant [99] :

Les mêmes paramètres que ceux mesurés chez l'adulte peuvent être mesurés : spirométrie complète avec mesure des différents volumes, résistances, courbe débit-volume.

a-4.4. Z scores [99] :

La notion de Z scores (définie par $Z \text{ score} = \text{valeur mesurée} - \text{valeur prédite} / \text{déviations standard résiduelle de la population de référence}$) est intéressante pour le suivi fonctionnel respiratoire. Elle permet d'évaluer des changements de fonction respiratoire longitudinaux ou de comparer des valeurs de fonction respiratoire mesurées par différentes techniques .

Certains tests sont à réaliser à chaque visite de routine, c'est-à-dire au moins tous les 3 mois, tandis que certains, plus contraignants sont à réaliser annuellement ou en cas d'exacerbation .

Tableau IX :Surveillance de la fonction respiratoire chez l'enfant atteint de mucoviscidose [99]

Tableau I.
Surveillance de la fonction respiratoire chez le patient atteint de mucoviscidose.

	EFR nourrisson (VEM _{0,50})	EFR préscolaire (Rint ou Raw)	Boucle débit-volume	Mesure de la CRF	Mesure de tous les volumes	SaO ₂	Épreuve d'effort	Oxymétrie nocturne
ÂGE	0-2 ans	3-6 ans	6 ans et plus	À tout âge	6 ans et plus	À tout âge	6 ans et plus	À tout âge
Visite de routine		+	+			+		
Exacerbation		+	+			+		
Bilan annuel	+	+	+	+	+	+	+	+

a-4.5. Interprétation des résultats :

Les résultats de la spirométrie sont comparés à des valeurs de référence obtenues chez des individus sains de même âge, de même sexe et de même taille .

La variabilité des paramètres respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose doit être prise en considération, ainsi à partir d'une étude réalisée chez des enfants et des adolescents, Cooper et coll , recommandent de ne considérer comme significatives que des variations de la CVF de 240ml et du VEMS de 260ml (contre 102 et 140 ml chez les sujets sains). Ces recommandations sont bien sûr à moduler selon la reproductibilité des mesures chez un patient donné. L'encombrement des bronches étant la première cause de variabilité des résultats, une séance de drainage bronchique préalable à toute EFR est recommandée compte tenu de l'amélioration qui peut en résulter [100,101] .

*** La mucoviscidose se caractérise par [102]:**

-une distension thoracique avec augmentation de la CPT, de la CRF et du volume gazeux intrathoracique ;

-une atteinte précoce des débits expiratoires moyens (DEM entre 25 et 75 % de la capacité vitale [DEM 25-75]) avec un aspect concave vers le haut de la courbe débit-volume, puis une altération du VEMS et de CV ; du fait de l'obstruction bronchique .

-l'hypoxie et la désaturation oxyhémoglobinique qui surviennent dans un premier temps lors d'une poussée puis en dehors; apparaissent d'abord à l'effort puis au repos, pendant le sommeil puis le jour .

Dans notre série : Dix enfants ont bénéficié d'une EFR soit 23,2% de nos patients, à distance de toute exacerbation, au cours du suivi, révélant un syndrome obstructif distal au début avec un VEMS entre 53% et 86 % ; puis global et enfin apparaît le syndrome restrictif . Deux de nos patients qui ont bénéficié d'une EFR avaient un VEMS inférieur à 60 % ; tous les deux étaient dénutris et infectés de façon chronique par PA. On pourrait conclure que l'atteinte respiratoire serait corrélée aussi bien à l'hypotrophie et donc à la dénutrition qu'au retard statural et donc de croissance. La colonisation par PA est associée au déclin de la fonction respiratoire.

Un VEMS inférieur à 30 % est un des critères d'indication de transplantation pulmonaire. Sa valeur prédictive de mortalité à 2 ans est de 97 % [99].

a-4.6.Exacerbations :

Les exacerbations de l'infection bronchopulmonaire s'accompagnent classiquement, quelque soit le germe responsable, d'une dégradation des paramètres ventilatoires. Une diminution du VEMS et/ou de la CVF de 10 % par rapport aux valeurs enregistrées au cours des 6 à 12 derniers mois est un des critères diagnostiques habituellement retenu, mais il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle [103]. Cette dégradation fonctionnelle est réversible après traitement de la surinfection .

Dans notre série : 23 malades (53,4%) ont présenté des exacerbations sévères .

a-5-GAZ DU SANG :

L'histoire naturelle de la mucoviscidose rend obligatoire une évaluation régulière des échanges gazeux, car plusieurs situations seraient responsables d'épisodes répétés d'hypoxémie, tel que les stress physiologiques, l'exercice, le sommeil, les voyages en avion et les exacerbations infectieuses .

La mesure des gaz du sang à partir d'un prélèvement artériel reste l'étalon or pour déterminer avec précision les valeurs de PaO_2 et PaCO_2 , on remarque que l'hypoxie apparaît au début uniquement lors des poussées, puis en dehors des poussées à l'effort, puis au repos .

Dans notre étude : la gazométrie a été réalisée chez deux patients uniquement :4,6% , et a montré une hypoxie et hypercapnie reflétant le stade d'IRC .

a-6-Aspects microbiologiques :

a-6-1 profil microbiologique :

Au cours de la mucoviscidose, les infections broncho-pulmonaires sont les affections les plus graves et délétères. Lors des premières années de vie, les infections pulmonaires sont principalement causées par *S. aureus* et *H. influenzae*. La colonisation des poumons par *P. aeruginosa* survient plus tardivement, au moment de l'adolescence. En outre, avec l'allongement de la durée de vie des patients, de nouvelles espèces bactériennes telles que *Stenotrophomonas maltophilia*, le complexe *Burkholderia cepacia* et *Achromobacter xylosoxidans*, méconnues auparavant semblent émerger . Leur mise en évidence est possible grâce à l'amélioration des méthodes d'identification, notamment par biologie moléculaire et protéomique [104,105].

L'implantation de *P. aeruginosa* au niveau des poumons marque un tournant évolutif majeur de la maladie. L'acquisition de *P. aeruginosa* est associée à un déclin progressif de la fonction pulmonaire. En effet, on observe une diminution du rapport VEMS/CVF après l'acquisition de la bactérie [106].

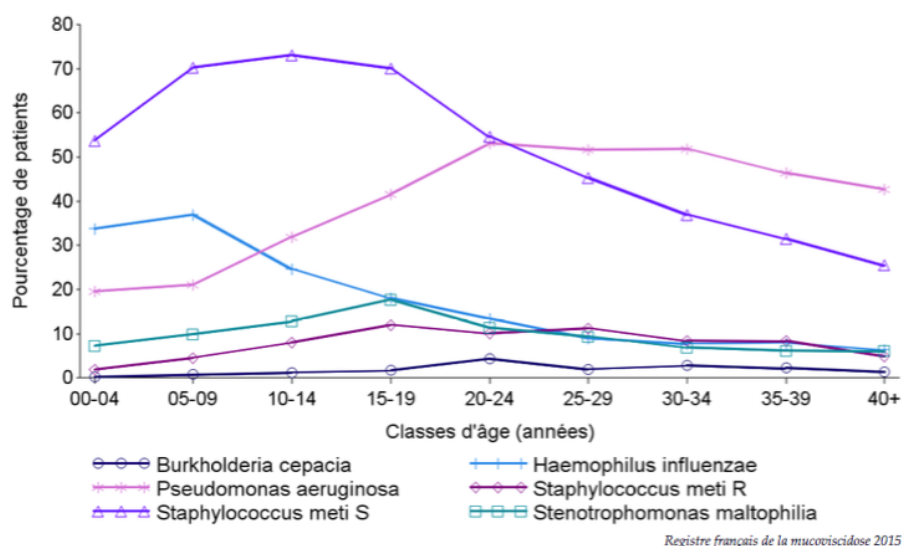


Figure 50 : Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge, au cours de la mucoviscidose [79]

Jusqu'à l'âge de 5 ans, on retrouve principalement HI et des souches de SA généralement sensibles à la méticilline. Les effets néfastes de ces infections à cet âge seront principalement dus à une colonisation par SA.

De 5 à 10 ans on retrouve toujours SA et de façon croissante PA .

Lors de l'adolescence, les infections sont principalement dues à PA, des souches de SA sensibles à la méticilline mais aussi des souches résistantes à la méticilline. Le nombre d'infections par *Burkholderia cepacia* croit lors de cette période, mais reste cependant faible. Cette dernière peut être retrouvée dans les établissements de soins étant donné sa forte résistance à de nombreux antibiotiques ainsi qu'à certains antiseptiques (ammoniums quaternaires, chlorhexidine, povidone iodée...) [107].

a-6-2. Infection à *Haemophilus influenzae* :

La colonisation bactérienne des bronches commence généralement par *Haemophilus influenzae*, c'est le germe le plus fréquent chez le nourrisson de moins d'un an. Dans la mucoviscidose, l'HI possède rarement de capsule et donc n'est pas typable. Il ne peut pas être prévenu par la vaccination. Ce BGN est un commensal des VAS et son pouvoir pathogène repose sur ses propriétés d'adhérence aux cellules de l'arbre trachéo-bronchique et sur son activité protéasique contre les immunoglobulines A [108].



Figure 51 : *Haemophilus influenzae*

a-6-3-Infection à *Staphylococcus aureus* :

La colonisation est suivie de *Staphylococcus aureus* ou staphylococcus doré. C'est le deuxième micro-organisme le plus isolé du tractus respiratoire des enfants de moins de dix ans. Ce CGP est présent dans flore commensale cutanée. Il colonise la peau et les muqueuses et principalement les fosses nasales chez les enfants atteints de mucoviscidose. La transmission est surtout inter-humaine par les mains. C'est le premier pathogène connu comme responsable d'infections broncho-pulmonaires chez les jeunes enfants.

Le diagnostic de la colonisation par SA repose sur la clinique associée à sa présence dans les crachats. Son seuil de détection dans les expectorations est fixé à 100 UFC/ml permettant de le détecter précocement [108].

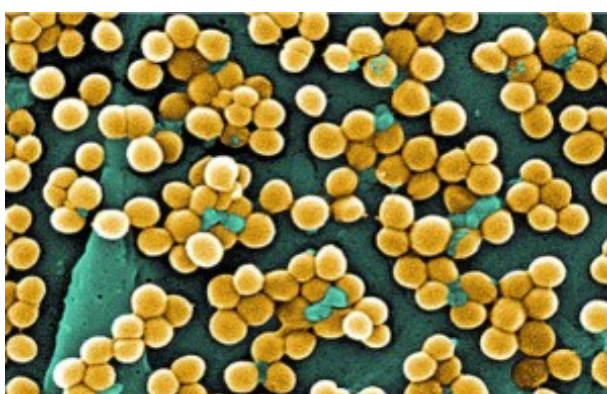


Figure 52 : *Staphylococcus aureus*

a-6-4-Infection à PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA [109] :**

La bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, plus communément appelée « bacille pyocyanique », du grec « puon » = pus et « kuanos » = bleu foncé, a été isolée pour la première fois en 1882. *P. aeruginosa* en est l'espèce la plus connue, la plus répandue et la plus pathogène.

PA est une bactérie ubiquitaire. Elle vit à l'état saprophyte dans l'environnement. On la trouve dans les milieux humides, l'eau, le sol et à la surface des végétaux. Elle peut coloniser les muqueuses digestives et la peau de l'homme et des animaux, où cette bactérie vit en commensalité. Plusieurs sites peuvent être colonisés : tube digestif, tractus respiratoire, zones

cutanées humides ou encore tractus urinaire. *PA* est fréquemment isolé en milieu hospitalier dans l'environnement humide proche des malades (éviers, siphons, vases) . Une transmission interhumaine de la bactérie est possible par manutention par le personnel ou à partir de matériels ou de fluides contaminés.

PA est un BGN, aérobic strict. Cette bactérie est munie d'un flagelle polaire unique (ciliature monotriche) permettant sa mobilité. Elle peut être entourée d'une pseudo-capsule ou « slime » pouvant intervenir dans la pathogénicité de la bactérie.

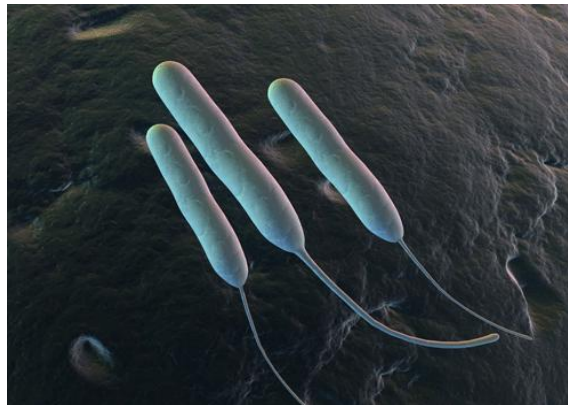


Figure 53 : *Pseudomonas aeruginosa*

***Les différentes étapes de la colonisation du tractus respiratoire par *Pseudomonas aeruginosa* :**

****La primocolonisation [109]:**

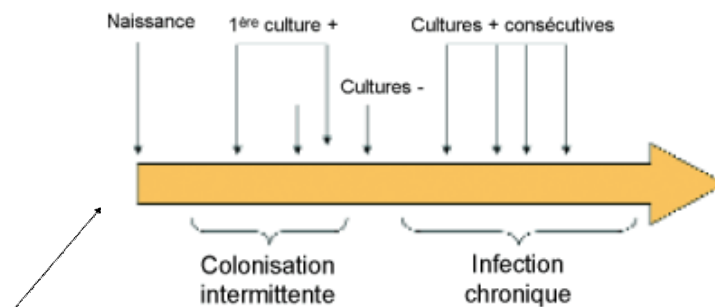
La primocolonisation correspond au premier isolement de la bactérie dans un prélèvement. Durant cette phase, *P. aeruginosa* est présent dans l'arbre bronchique sans signe direct (manifestations cliniques) ou indirect (anticorps sériques spécifiques). Elle survient le plus souvent entre 8 et 10 ans. Cependant, elle peut apparaître dès les premiers mois de vie. La mise en évidence de la bactérie reste possible au moment du diagnostic de la mucoviscidose. Les souches incriminées dans la primocolonisation sont généralement de phénotype « **non mucoïde** » et sensibles aux antibiotiques.

Il est important d'identifier la primocolonisation car c'est l'étape pendant laquelle on peut espérer une éradication de la bactérie, permettant de retarder ou à défaut de prévenir le passage à l'infection chronique. La mise en place rapide d'une antibiothérapie agressive pendant cette étape est primordiale.

On parle d'infection bronchopulmonaire lorsque la primocolonisation est associée à des signes directs ou indirects d'infection [110].

**** La colonisation intermittente :**

La colonisation intermittente est la période pendant laquelle l'isolement de la bactérie est inconstant, les cultures seront tantôt négatives, tantôt positives. Cette étape est caractérisée par l'isolement de plusieurs souches différentes [110].



Primocolonisation

Figure 54 : Evolution naturelle de l'atteinte à *Pseudomonas aeruginosa*

**** La colonisation chronique :**

Quatre-vingts pour cent des patients MV sont infectés de façon chronique par *P. aeruginosa*. Cette étape est caractérisée par la présence de la bactérie dans l'arbre bronchique pendant au moins 6 mois, vérifiée par un minimum de 3 cultures positives à au moins 1 mois d'intervalle, sans signes cliniques et avec une sérologie négative, c'est-à-dire pas plus de deux arcs de précipitation [110].

Avec le temps, chez les patients mucoviscidosiques, *P. aeruginosa*, acquiert un phénotype « **mucoïde** », avec synthèse d'exopolysaccharides de type alginate qui facilitent leur adsorption. Les alginates forment un gel (slime) entourant les microcolonies de *P. aeruginosa*, les protégeant de l'action des antibiotiques et de la phagocytose par les macrophages alvéolaires. Les toxines et les enzymes libérées par *P. aeruginosa* ne semblent contribuer aux lésions pulmonaires qu'à la phase initiale de l'infection [109].

La colonisation chronique par *P. aeruginosa* est de mauvais pronostic et est associée à un déclin du statut clinique du patient. Une fois la colonisation chronique établie, il est impossible d'éradiquer la bactérie avec les antibiotiques usuels [109].

On parle d'infection bronchopulmonaire chronique lorsque la colonisation chronique s'associe à des signes directs ou indirects d'infection [110].

Les microorganismes causant des infections chroniques, tels que *P. aeruginosa*, ont besoin de s'adapter en permanence à la pression de sélection qu'ils rencontrent. On assiste au développement de mutants qui diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches originelles [111]. La prévalence de ces mutants augmente avec la durée de l'infection chronique du fait de leur sélection au sein des poumons de patients MV [112]. Les souches de *P. aeruginosa* hypermutables possèdent une adaptation génétique intense [113]. Elles ont un taux de mutations spontanées élevé. Ceci est lié à une déficience dans le système de réparation de l'ADN. Ces souches hypermutables ont un impact sur le statut clinique du patient. Ainsi, les patients MV porteurs de souches hypermutables ont une fonction respiratoire plus faible avec un VEMS et un rapport VEMS/CVF abaissés. La prévalence de souches hypermutables et la détérioration de la fonction pulmonaire augmentent progressivement avec la durée de l'infection respiratoire chronique. Ainsi, il est difficile de savoir si ces souches sont une cause ou une conséquence du déclin de la fonction respiratoire [114].

Il est important de connaître ces différentes étapes car la stratégie antibiotique dépendra de nombreux critères : du stade de l'infection, de l'état clinique du patient et des données bactériologiques [110].

a-6-5. Les autres germes :

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

- **Burkholderia cepacia** : sa colonisation est souvent postérieure à celle de PA. C'est un BGN non fermentant aérobie strict, c'est également une bactérie des milieux humides (eau, sol, milieu hospitalier), sa transmission est soit interhumaine : nécessitant l'isolement des patients colonisés, soit environnementale (nébuliseurs, réservoirs industriels). Elle possède

un haut pouvoir pathogène, pouvant induire l'apparition d'un *syndrome cepia* : bactériémie associée à une pneumonie nécrosante avec une mortalité plus élevée chez les patients colonisés par le *B.cepia* que ceux qui ne le sont pas. Celle-ci est résistante à de nombreux antiseptiques et antibiotiques, c'est le cas de la colistine.

- Xanthomonas(Stenotrophomonas) maltophilia
- Legionella pneumophila
- Aspergillus fumigatus: il peut provoquer une ABPA
- Candida.
- Mycobactéries.
- Virus.

La gravité de l'atteinte respiratoire dans la mucoviscidose est due à la précocité de la colonisation chronique par le PA. Elle survient dans la littérature en moyenne entre l'âge de 8 et 10 ans et au moment de l'adolescence .

Dans une étude tunisienne, l'âge moyen de colonisation des patients Tunisiens est plus précoce: 5 ans et 1 mois, 4 ans et 9 mois et 15,6 mois dans différentes séries tunisiennes. De plus, le taux de colonisation est plus élevé chez les patients Tunisiens (45% dans une série dans le grand Tunis, 83% dans la série de Chaabouni et 31% dans la série de Khemiri). Ces différences ne peuvent être attribuées seulement aux facteurs génétiques, mais aussi à des facteurs environnementaux, à savoir les conditions défavorables des locaux sanitaires favorisant les transmissions des infections croisées et les thérapeutiques insuffisantes ou inadaptées [82].

Une étude américaine de 2008 rapporte, après culture des crachats, que 52,5 % des malades sont porteurs de la bactérie. La prévalence de l'infection varie significativement avec l'âge : elle est de 25 % chez les enfants de moins de 5 ans et de 80 % chez les adultes de 25 à 34 ans. La prévalence globale semble diminuer. Le dernier rapport annuel de la fondation américaine sur la mucoviscidose, publié en 2010, montre quant à lui une diminution de 7,6 % de la prévalence de l'infection à *P. aeruginosa*, entre 2000 et 2010 [109] .

En France : En 2011, 42,6 % des patients MV, tous âges confondus, étaient infectés par *P. aeruginosa*. Parmi ces patients, 22,6 % étaient infectés de façon chronique et 8,8 % par des souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes. En 2015, seulement 39% des patients sont infectés : Le pourcentage de patients MV infectés par *P. aeruginosa* a diminué de 3,6 % entre 2011 et 2015. Cette diminution semble profiter à l'émergence de nouvelles espèces bactériennes [79] .

Dans notre série: l'ECBC a été fait au moment du diagnostic chez 32 de nos patients, les germes qui ont été trouvés sont :

Le SASM était le germe dominant retrouvé dans 96,8% des examens bactériologiques pratiqués, l'HI dans 12,5% et le PA dans plus de 46,8% ce qui témoigne aussi bien de sa fréquence que du stade évolutif tardif de ces malades.

Le passage à la chronicité ; concernant l'infection à PA ; était constaté chez 53,4% de nos patients et associé au déclin de la fonction respiratoire ce qui reflète l'impact de cette infection sur cette dernière .

Par ailleurs , Burkholderia cepacia était retrouvé chez un patient (3,1%) et le bacille de koch était retrouvé chez deux de nos malades (6,2 %).

Tableau X : Le spectre bacteriologique chez nos patients en comparaison avec celui des enfants mucoviscidosiques dans d'autres séries :

Germes	France Selon le RFM Enfants de 0 à 14 ans [79]	Notre série Au diagnostic	Cohorte Maghrébine de Lyon :25 patients [85]
PA	20,76%	46,8%	32%
B.cepacia	0,6%	3,1%	0%
HI	56,03%	12,5%	4%
SAMS	26,53%	96,8%	36%
SAMR	4,28%	0%	0%
Aspergillus	12,60%	3,1%	0%

Ce profil bactériologique retrouvé chez nos patients est concordant avec les données de la littérature et les différentes études, ceci nous permet de conclure aux spécificités de

l'infection respiratoire au cours de la mucoviscidose, concernant d'une part le spectre bactériologique et d'autre part la succession et donc la chronologie de la colonisation par les différents germes au cours de cette maladie. Par ailleurs ; l'infection à PA est caractérisée par son taux élevé chez nos patients et par sa précocité ; car la majorité de nos patients étaient infectés par le PA au moment du diagnostic et ce à un âge jeune .

2-MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

L'atteinte digestive serait elle aussi liée au mauvais fonctionnement ou à l'absence du canal CFTR. Elle résulte en grande partie du dysfonctionnement pancréatique exocrine. Les signes digestifs apparaissent très tôt, en effet, ceux-ci peuvent survenir dès la naissance et parfois même durant la grossesse. Il est, par exemple, possible qu'un iléus méconial soit constaté chez le fœtus atteint de mucoviscidose lors de la grossesse ou peut révéler la maladie chez le nouveau-né [115] .

2-1- Pancréas :

L'insuffisance pancréatique exocrine [116,117,118] :

L'IPE est présente dès la naissance chez 70 à 80 % des patients. Elle se traduit par l'insuffisance de sécrétion en lipase, trypsine et chymotrypsine qui entraîne un syndrome de maldigestion et de malabsorption des graisses et des protéines qui a un effet délétère sur l'état nutritionnel, et est responsable de carences en vitamines liposolubles A, D, E, K, et en acides gras essentiels. Le déficit de la sécrétion en amylase pancréatique est responsable d'une maldigestion de l'amidon aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue, dont les conséquences sont mal connues. La stéatorrhée n'est pas la seule cause de pertes caloriques fécales. On peut y ajouter les pertes liées aux bactéries coliques, ainsi qu'à la malabsorption provoquée par les anomalies du mucus intestinal et de la motricité digestive. Une étude a ainsi montré que les pertes énergétiques fécales chez les patients atteints de mucoviscidose étaient représentées pour environ 40 % par la stéatorrhée et pour environ 30 % par la masse bactérienne fécale. Même en l'absence de stéatorrhée pathologique, les pertes énergétiques fécales étaient estimées à environ 2 kcal par gramme de selles.

Il existe une corrélation génotype-phénotype en ce qui concerne l'IPE : 97 à 98 % des patients homozygotes pour la mutation delta-F508 (soit environ la moitié des patients) en sont porteurs contre 72 % des patients hétérozygotes composites pour la mutation delta-F508 et seulement 36 % des patients qui ne possèdent pas cette mutation.

L'absence d'IPE est un facteur de bon pronostic : meilleur état nutritionnel, moindre fréquence de l'infection chronique à pyocyanique et moindre dégradation de la fonction respiratoire.

L'IPE ne s'exprime cliniquement que lorsque plus de 90 % du pancréas sont détruits. L'IPE non ou insuffisamment traitée peut se manifester par une diarrhée grasseuse, des douleurs abdominales, un ballonnement, voire un prolapsus rectal ; elle peut contribuer à l'apparition d'une dénutrition, délétère sur le plan respiratoire. L'IPE peut survenir secondairement chez des patients initialement « suffisants » pancréatiques, d'où la nécessité d'une surveillance régulière de la fonction pancréatique.

L'évaluation précise de la sécrétion enzymatique du pancréas nécessite la réalisation d'un tubage duodénal. Ce test invasif n'est jamais utilisé en pratique clinique.

L'étude de la stéatorrhée consiste en la mesure de la quantité de graisses fécales (en grammes par 24 heures) au cours d'un recueil de selles réalisé pendant au moins 3 jours consécutifs. Idéalement, on mesure le coefficient d'absorption des graisses [(graisses ingérées-graisses excrétées)/graisses ingérées] $\times 100$]. La stéatorrhée est considérée comme anormalement élevée lorsque le CA est inférieur à 90-93 % chez l'enfant de plus d'un an. Même en cas d'IPE sévère, la sensibilité de la mesure de la stéatorrhée ne dépasse pas 70 % et sa spécificité est de l'ordre de 60 à 75 %. En dépit de ses limites et de ses inconvénients, en particulier la nécessité du recueil des selles pendant 3 jours consécutifs, la mesure de la stéatorrhée reste la principale méthode permettant d'évaluer objectivement l'efficacité de la supplémentation en EP.

Le dosage de l'élastase fécale, non dégradée au cours du transit intestinal, est considéré comme un bon reflet de la sécrétion pancréatique exocrine. L'avantage principal de ce dosage est qu'il est réalisable sur un seul échantillon de selles. Les valeurs normales se situent au dessus de 200/gramme de selles : la sensibilité est de l'ordre de 98 % pour les IPE sévères et de 70 % pour les IPE modérées. Ce dosage n'est pas influencé par la prise d'EP.

Dans notre série : L'IPE était retrouvée chez 86,1 % des patients : Il est important de souligner que le diagnostic d'IPE dans notre série était évoqué sur la seule constatation clinique de la diarrhée graisseuse (selles abondantes, volumineuses, brillantes, collantes, nauséabondes, fétides), et confirmé par le dosage de l'élastase pancréatique dans les selles, qui est un très bon marqueur de la fonction pancréatique exocrine .

Pancréatite aiguë :

Au cours des formes atténuées de mucoviscidose (il existe une très forte corrélation entre pancréatite aiguë et génotype CFTR modéré), la fonction pancréatique exocrine est préservée mais le dysfonctionnement des canaux chlore favorise la précipitation des sécrétions acineuses entraînant des poussées de pancréatites récurrentes chez près de 10 à 15% des patients suffisants pancréatiques [119]. La pancréatite aiguë peut être le premier élément clinique aboutissant au diagnostic de mucoviscidose chez l'adulte notamment mais rarement chez l'enfant [120,121].

2-2-L'atteinte hépato-biliaire [118]:

L'anomalie d'expression de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales biliaires peut provoquer une augmentation de la viscosité de la bile et une obstruction des canalicules biliaires. Ces lésions, initialement en foyers : cirrhose biliaire focale, progressent pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobulaire. L'incidence de l'atteinte hépatique varie selon que l'on considère la découverte d'anomalies histologiques à l'autopsie de patients décédés d'autres complications (20-70 %) ou la présence d'une cirrhose biliaire compliquée ou non d'HTP (2-10 %). La cirrhose rend compte de moins de 2 % des décès. Les complications vésiculaires sont fréquentes : microvésicule chez un quart des patients vers l'âge adulte , le plus souvent asymptomatique, ou lithiase radio-transparente.

Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype démontrée. Un ictère cholestatique transitoire peut révéler la mucoviscidose chez le nouveau-né. Après la période néonatale, la découverte d'une augmentation modérée, totalement isolée et le plus souvent spontanément résolutive des transaminases et/ou de la gamma GT, est fréquente (10-35 % des patients). Il n'y a aucune corrélation entre l'intensité des anomalies biologiques et la gravité des lésions anatomiques. La découverte d'une hépatomégalie de consistance normale ou molle correspond le plus souvent à une stéatose.

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Calculs biliaires	4	12	19	7	24	44	38	21	31	200	3.1 %
Cirrhose/hypertension portale	1	16	38	68	44	37	27	11	17	259	4.0 %
Élévation des enzymes hépatiques	32	47	74	68	62	77	42	18	36	456	7.0 %
Fonction pancréatique exocrine anormale	571	713	742	745	669	623	478	317	422	5280	80.6 %
Obstruction intestinale	12	26	23	22	42	48	43	27	35	278	4.2 %
Pancréatite aiguë	.	2	4	11	13	15	11	4	14	74	1.1 %
Reflux gastro-oesophagien traité	92	81	81	108	153	186	154	111	195	1161	17.7 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 55 : Répartition des pathologies hépatiques et digestives retrouvées au cours de la mucoviscidose selon les classes d'âge en France [79]

Concernant notre étude: 2,9% de nos patients ont été hospitalisés dans un tableau de choléstase; 22,9% des patients ont présenté une choléstase au cours de l'évolution de leur maladie. 4,60% des patients ont présenté des complications digestives : hémorragie digestive, cirrhose et HTP. Ceci témoigne de la fréquence des manifestations et complications digestives associées à la mucoviscidose, et devront être recherchées devant des signes d'appel pour permettre une prise en charge précoce.

2-3-L'atteinte intestinale :

Syndrome d'obstruction intestinale distale [122] :

Le SOID, ou équivalent d'iléus méconial chez le nouveau-né, est une pathologie récurrente parfois chronique, spécifique de la mucoviscidose. Il est dû à une obstruction de sévérité variable de l'intestin grêle, débutant généralement dans la région iléocœcale ; le tube digestif est épaissi, œdématié et rempli de matériel compact.

L'enfant se plaint de douleurs abdominales à type de crampes, souvent dans la FID, associées à une distension abdominale, une anorexie et une perte de poids variable. La palpation peut retrouver une masse de la FID comme dans les mucocèles appendiculaires. Le transit peut être conservé et peu modifié par rapport aux habitudes de l'enfant. L'obstruction intestinale est le plus souvent partielle mais peut devenir totale avec des vomissements et une distension abdominale majeure. Cette symptomatologie peut être révélatrice d'une mucoviscidose et inciter à réaliser un test de la sueur.

Il est difficile d'apprécier la fréquence du SOID étant donné la grande variabilité des symptômes; il semble que 15 % des patients en souffrent, quels que soient le sexe et l'âge .

Ce syndrome a été retrouvé chez 6,90% de nos patients .

L'iléus méconial [122] :

L'iléus méconial est une occlusion intestinale néonatale basse liée à l'absence de progression du méconium au niveau de l'iléon terminal. Il survient généralement dans la région iléo-caecale et se manifeste bien souvent dans les premières 48 heures de vie par un ballonnement et des possibles vomissements.

Cela représente le symptôme clinique le plus précoce de mucoviscidose, révélateur chez 10 à 20 % des patients. La majorité des nourrissons présentant un iléus méconial a une mucoviscidose. Cette présentation clinique peut survenir quelles que soient les mutations du nourrisson; elle n'est pas l'apanage exclusif des cas avec IPE, même si l'IPE est presque toujours présente.

Dans notre série, l'iléus méconial a été retrouvé chez 2,9% des patients et a constitué le signe néonatal le plus fréquent; en rapport avec la mucoviscidose .

Constipation [122] :

Il faut la distinguer du SOID et éliminer les causes de constipation. Le transit intestinal doit être apprécié à chaque visite, parallèlement à la palpation abdominale. On peut retrouver des fissures anales. Il est utile d'enrichir le régime en fibres et d'augmenter l'apport hydrique. La constipation ne doit en aucun cas être traitée par une réduction de posologie des extraits pancréatiques.

Ce symptôme a été retrouvé chez 2,9% des patients inclus dans notre étude.

Pathologie appendiculaire [122] :

– ***Appendicite aiguë*** : La survenue d'une appendicite serait plus rare (1-2 %) que dans la population générale (7 %). L'appendicite est à distinguer d'une entité spécifique à la mucoviscidose : le mucocèle appendiculaire.

– **Mucocèle appendiculaire** : Evoqué devant l’association de douleurs abdominales répétitives avec une masse oblongue palpée dans FID sans symptômes inflammatoires, il est repérable par l’échographie abdominale centrée sur la FID (appendice épais distendu par le mucus épais) et éventuellement confirmée par l’opacification (lavement baryté). L’intervention consiste en la réalisation d’une appendicectomie avec ablation d’une collerette cæcale pour éviter les récives; elle est indiquée lors de symptomatologie douloureuse afin d’éviter les formes compliquées d’abcès ou de perforation en amont.

Prolapsus rectal [122] :

Plus fréquent au moment de l’apprentissage de la propreté, on peut cependant l’observer quel que soit l’âge. La constipation, la diarrhée et la malnutrition sont des facteurs favorisants, de même que des efforts de toux. Un régime appauvri en graisses ne permet pas de le prévenir. Une meilleure adaptation de la posologie des extraits pancréatiques et une éducation sphinctérienne de la défécation, contribuent à la réduction des épisodes de prolapsus. Il a été retrouvé chez 14,3% des patients inclus dans notre étude.

2-4-Le Reflux Gastro-Oesophagien:

La fréquence du RGO est élevée dans la mucoviscidose comme cela a pu être évalué par les études pH-métriques. Des brûlures épigastriques ou des régurgitations très évocatrices de reflux sont mentionnées par plus de 20 % des patients. À l’âge pédiatrique, sa fréquence est encore plus importante, jusqu’à 76 % . On ne sait pas préciser la fréquence avec laquelle le reflux aggrave la maladie pulmonaire ou vice-versa, mais il y a vraisemblablement une interaction entre ces deux pathologies, qui contribue d’ailleurs à la malnutrition, puisque le RGO peut majorer les pertes (régurgitations) et diminuer les ingesta (dysphagie), et la maladie respiratoire peut majorer les besoins caloriques (travail ventilatoire) et diminuer les ingesta (anorexie).

La pathogénie du RGO est multifactorielle : les relaxations inappropriées du sphincter inférieur de l’œsophage mais également l’élévation de la pression thoraco-abdominale, les expirations prolongées de la kinésithérapie, les médicaments alpha-adrénergiques et la théophylline. Une hypersécrétion gastrique est souvent signalée chez les patients, rendant le RGO plus agressif pour la muqueuse œsophagienne [122].

Dans notre série : 37,1% de nos patients ont présenté une symptomatologie en rapport avec le RGO, et ont été traités symptomatiquement .

2-5-Dénutrition et Retard Staturo-Pondéral:

L'insuffisance nutritionnelle et le retard staturo-pondéral sont constants à un stade évolué de la maladie et sont la conséquence de l'association de plusieurs facteurs :

- Pertes énergétiques (pancréatiques, intestinales et biliaires) : par maldigestion des graisses et des vitamines liposolubles (A, E, D et K), créatorrhée excessive et perte des sels biliaires.
- Hypercatabolisme intrinsèque: accélération du métabolisme du fait de l'infection chronique et des dépenses énergétiques basales élevées, même en dehors de tout épisode respiratoire ; entraînant une augmentation des besoins.
- Défaut d'apport multifactoriel: colonisation par le pyocyanique, responsable d'exacerbations broncho-pulmonaires récidivantes, dyspnée, vomissements répétés associés à la toux, RGO avec œsophagite, encombrement respiratoire chronique, douleur abdominale, troubles du comportement alimentaire, syndrome dépressif, ou association à une maladie cœliaque ou à une maladie de Crohn [118,122] .

Chacun de ces facteurs pris isolément ou en association avec les autres facteurs, contribue à une perte énergétique et pondérale.

Dans notre série: Au moment du diagnostic, 94% des patients avaient un retard de croissance statural et/ou un retard pondéral; il était parfois très profond allant jusqu'à - 4DS pour le poids et la taille chez certains patients : la malnutrition constatée était modérée à sévère chez plus de la moitié de nos patients, celle-ci était la conséquence des facteurs décrits ci-dessus, et devrait inciter nos prescripteurs à traiter en parallèle ces facteurs, et à surveiller l'efficacité de la thérapeutique globale mise en place car la dénutrition est fréquente au cours de la mucoviscidose, d'autant plus qu'il existe une IRC. Elle accélère la dégradation de la fonction respiratoire et aggrave le pronostic vital.

2-6-Evaluation de l'état nutritionnel [92] :

a- Paramètres nutritionnels cliniques :

Il est important d'évaluer l'état nutritionnel lors de chaque consultation (environ tous les 3 mois) afin de pouvoir réagir rapidement face à une dénutrition débutante. Les signes de défaillance nutritionnelle sont définis par tranche d'âge. Le poids doit être exprimé en pourcentage du poids idéal pour la taille et son évolution étudiée de façon dynamique sur la courbe de croissance. On considère comme normale une valeur de 90 à 110 % de poids idéal pour la taille ; 85 à 89 % représente un déficit pondéral (indicateur précoce d'une malnutrition) ; 80 à 84 % est une malnutrition légère ; 75 à 79 % est une malnutrition modérée et < 75 % représente une malnutrition sévère. Une prise en charge nutritionnelle est justifiée pour les enfants de moins de 5 ans en cas d'un index poids/taille inférieur à 85% du poids idéal/taille, ou d'une perte de poids d'une durée supérieure à 2 mois, ou stagnation pondérale de plus de 3 mois ; pour les patients de 5 à 18 ans en cas d'un index poids/taille inférieur à 85% du poids idéal/taille, ou perte de poids pendant plus de 2 mois ou stagnation pondérale pendant plus de 6 mois

b- Calcul des besoins caloriques :

Les ingestas caloriques doivent être régulièrement chiffrés par la diététicienne, la stéatorrhée réévaluée lorsque le poids s'infléchit. Le calcul des besoins énergétiques est basé sur le calcul du métabolisme de base auquel on ajoute les besoins énergétiques quotidiens nécessaires à l'activité, à la respiration et adapté au degré de malabsorption.

c- Paramètres biologiques

Les vitamines lipo-solubles A et E, le TP témoin de l'hypovitaminose K, le métabolisme phosphocalcique, la 25-OH vitamine D doivent être régulièrement dosés, en moyenne une fois par an. La minéralisation osseuse devrait être évaluée, tout au moins chez l'adolescent, afin de repérer les ostéopénies, fréquentes chez l'adulte.

2-7- Pathologies digestives associées :

On a décrit avec une fréquence accrue l'association avec la maladie cœliaque ou l'intolérance aux protéines du lait de vache, sans que les mécanismes soient bien compris. En

pratique, une diarrhée qui se prolonge, une cassure de la courbe de poids malgré une bonne adaptation des enzymes pancréatiques doivent faire soulever cette hypothèse (recherche d'anticorps spécifiques, biopsie intestinale). Il est également classique de rechercher une association avec une maladie de Crohn qui apparaît d'une fréquence significativement plus élevée chez les patients mucoviscidosiques [122].

3-Autres manifestations :

3-1- Le diabète insulino-dépendant :

L'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'accompagne de l'apparition de nouveaux aspects de la maladie, en particulier d'un diabète, favorisé par la fibrose kystique pancréatique entraînant une destruction anatomique des îlots pancréatiques [60] .

Actuellement, le diabète touche un tiers des patients après 20 ans, et la moitié des patients après 30 ans. Le diabète de la mucoviscidose est un facteur majeur de morbi-mortalité à tous les stades de la maladie, et se caractérise par une phase préclinique d'intolérance au glucose particulièrement longue, pouvant atteindre jusqu'à 10 ans [60].

Au stade de diabète, l'obtention d'une normoglycémie par un traitement insulinique débuté très précocement permet de ralentir le déclin de la fonction respiratoire et de l'état nutritionnel. Compte tenu de la phase silencieuse du diabète de la mucoviscidose, le dépistage systématique de celui-ci est recommandé par la réalisation d'une HGPO annuelle à partir de l'âge de 10 ans, ou plus tôt dans les formes sévères, d'autant que l'hyperglycémie est un facteur aggravant de la mucoviscidose [60].

Les données du Registre anglais de la mucoviscidose rapportent une sur-mortalité liée au diabète au cours du suivi d'une cohorte de 5 800 patients atteints de mucoviscidose quelle que soit la tranche d'âge. Le diabète représente également un facteur de risque majeur de l'atteinte pulmonaire. En effet, l'existence d'un diabète multiplie d'un facteur 1,8 le risque d'atteinte respiratoire. De la même façon, quelle que soit la tranche d'âge de 10 à 30 ans, l'existence d'un diabète est associée à une moins bonne fonction respiratoire attestée par une chute du VEMS et la CV, et à une diminution également de l'IMC [123] .

Tableau XI : Comparaison du diabète de la mucoviscidose avec le diabète de type 1 et de type 2 [60]

	Diabète de type 1	Diabète de type 2	Diabète de la mucoviscidose
Prévalence	0,2 %	4 à 8 %	35 %
Mode de survenue	Aigu	Insidieux	Insidieux
Âge de survenue	Enfant, jeune	Adulte	18-25 ans
Poids	Normal	Obèse	Normal - dénutrition
Étiologie autoimmune	Oui	Non	Non
Déficience en insuline	Quasi-complète	Partiel, variable	Sévère non complète
Sensibilité à l'insuline	Quasi-normale	Très diminuée	Très variable
Cétose	Fréquente	Rare	Rare
Traitement	Insuline	ADOs - insuline	Insuline
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non
Causes de décès	Cardiovasculaire	Cardiovasculaire	Respiratoire

Dans notre série : 2,3% des enfants malades ont développé un diabète associé à l'IPE, pourcentage non négligeable; ce qui implique l'importance du dépistage systématique de celui-ci, recommandé par la réalisation d'une HGPO afin d'instaurer une thérapeutique adéquate et précoce car le diabète constitue un facteur aggravant de la mucoviscidose.

3-2 - Les manifestations ostéo-articulaires :

L'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose entraîne l'apparition de complications peu décrites jusqu'alors. La déminéralisation osseuse est désormais reconnue comme une caractéristique de la maladie et ses complications sont devenues un véritable problème dans la prise en charge des patients.

Dans la population pédiatrique, les résultats sont plus hétérogènes. Plusieurs études montrent que le déficit de minéralisation osseuse est présent dès l'enfance, avec un Z-score au niveau du rachis variant entre -1 et -1,8, et au niveau du fémur: entre -0,7 et -1,9 . L'ostéopénie concerne 33 à 47% des enfants et l'ostéoporose 20 à 28 % d'entre eux. Ce déficit reste discuté chez les enfants prépubères. Les facteurs de risque de cette déminéralisation osseuse sont multiples :

a- La dénutrition

b-Le retard pubertaire et l'hypogonadisme

c-L'infection pulmonaire chronique induit le découplage du remodelage osseux

d-Le déficit en vitamines liposolubles D et K

e-Le rôle de CFTR dans la formation osseuse :CFTR semble être présente dans les ostéoblastes et ostéoclastes et son absence pourrait altérer directement ou indirectement l'homéostasie calcique.

f- La prise des corticoïdes [124] .

Par ailleurs ; la prévalence des arthropathies est estimée à environ 10%.

L'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique retrouvée; associe un hippocratisme digital, des douleurs osseuses ou articulaires des os longs et une périostose radiologique.

Des arthrites non spécifiques sont possibles .Une arthropathie secondaire à la prise de fluoroquinolones doit être éliminée [125].

3-3- L'atteinte ORL :

Il existe chez les patients atteints de mucoviscidose une sorte de prédisposition aux infections rhino-sinusiennes chroniques. Les symptômes débutent généralement entre 5 et 14 ans et la prévalence des atteintes naso-sinusiennes approche les 100% sur l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose [91].

On trouve en premier lieu, la sinusite, ce qui est généralement source de douleurs faciales. Une obstruction peut alors survenir et bloquer l'écoulement normal du mucus, source de surinfection. Dans la mucoviscidose, l'épaississement des sécrétions et les polypes naso-sinusiennes favorisent la survenue d'infections au niveau des sinus, d'où une augmentation de la fréquence des sinusites [91].

La PNS correspond à la présence de polypes œdémateux qui se développent au niveau de la muqueuse des sinus et du nez. Elle est normalement rare chez l'enfant, et doit immédiatement faire suspecter une mucoviscidose. Il semblerait qu'elle soit due aux désordres électrolytiques et aux infections récurrentes dans la mucoviscidose. La polypose pourra être la cause d'une obstruction nasale et d'une perte progressive de l'odorat [91].

Dans notre série : 37,20% des patients ont présenté des manifestations naso-sinusiennes.

3-4- Les manifestations allergiques :

L'allergie au cours de la mucoviscidose cause un problème nosologique, en effet, les réactions immunologiques à IgE et /ou Ig G médiées à l'aspergillus quasi constante au cours de l'évolution , précédant l'ABPA , qui touche 10% des enfants mucoviscidosiques .

La sensibilisation aux pneumoallergènes usuels responsables de l'asthme allergique n'est pas plus fréquente que la population générale.

L'HRB et les sibilances cliniques peuvent être liées au stade évolutif de la mucoviscidose et sans relation avec l'allergie [126].

3-5-La déshydratation aigue :

Au niveau des glandes sudoripares, on peut observer une inversion du flux ionique, d'où une concentration plus élevée en chlore dans la sueur des patients atteints de mucoviscidose. On remarquera par temps chaud, ou à l'occasion d'une hyperthermie ou d'un coup de chaleur une excrétion plus importante de chlore et, par les mécanismes expliqués plus haut, une excrétion de sodium ainsi que d'eau, d'où un risque accru de déshydratation aiguë . Ces patients ne ressentent pas toujours la soif car la perte d'eau est moins importante que la perte de sel [91].

Dans notre série : 28,6% de nos patients ont présenté un tableau de DHA.

3-6-Les manifestations cardiaques [127]:

Comme dans toute pathologie pulmonaire chronique, la première cible du retentissement cardiaque est le ventricule droit . L'HTAP, responsable de la dysfonction ventriculaire droite, est corrélée à la fonction pulmonaire , avec une prévalence chez l'adulte de 20 % dans les atteintes pulmonaires modérées et de 41% dans les atteintes sévères . L'HTAP est associée à une mortalité élevée.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, on retrouve à l'effort une désaturation, un relais précoce de production énergétique anaérobie responsable de l'augmentation de lactates et du CO₂.

En ce qui concerne le ventricule gauche, il n'existe pas de troubles hémodynamiques majeurs, même à l'effort maximal. Toutefois il n'est pas rare de constater en scintigraphie des troubles de perfusion myocardique lors de l'exercice. Une atteinte pulmonaire sévère est en effet associée à des troubles de remplissage diastolique et de relaxation isovolumétrique du ventricule gauche .

La myocardiopathie spécifique, caractérisée par une fibrose multifocale du ventricule gauche, concerne essentiellement le petit nourrisson chez qui elle entraîne le plus souvent une mort subite ou une insuffisance cardiaque rapidement mortelle. Possible chez l'enfant plus grand ou l'adolescent, elle est responsable d'une insuffisance cardiaque gauche dilatée, de troubles du rythme ou de mort brutale .

Dans notre étude: 17,1 % ont présenté des complications cardiaques en rapport avec le cœur pulmonaire chronique à un stade évolué et sévère de la maladie avec IRC .

3-7-Les manifestations génitales [128,129] :

Chez les patients MV, la puberté est retardée pour les deux sexes. Chez l'homme, la stérilité est constatée dans plus de 95 % des cas. Elle est obstructive. Les testicules produisent des spermatozoïdes normaux mais les canaux déférents par lesquels ils cheminent n'existent pas : agénésie des canaux ou sont interrompus : dysgénésie des canaux. On parle d'infertilité par absence uni- ou bilatérale des canaux déférents

Chez la femme, il n'est pas constaté de stérilité. On parle plutôt d'une baisse de la fertilité. Il n'y a pas d'anomalie morphologique de l'appareil génital mais c'est la glaire cervicale qui est modifiée. En effet, celle-ci étant épaissie et pauvre en eau, elle rend difficile la montée des spermatozoïdes vers l'utérus. Une grossesse est envisageable en s'assurant au préalable que l'état nutritionnel et respiratoire de la femme sont corrects.

Tableau XII: Pathologies associées, complications et éléments de morbidité au cours de la mucoviscidose retrouvés dans différentes les séries

Pathologies associées	France (Enfants de 0 à 14 ans selon RFM de 2015) [79]	Tunisie (série de 33 cas) [83]	Maroc (notre série de 43 cas)	ALGERIE cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [85]	Cohorte Maghrébine de Lyon :25 patients[85]
Broncho-pneumopathies récurrentes	*	85%	53,4%	42% (en 2010)	64%
Asthme	21,21%	*	18,6%	15%	56%
Aspergillose	5,32%	*	3,1%	5%	0%
Hémoptysies	0,68%	6,06%	13,9%	5%	8%
RGO	10,16%	*	37,1%	15%	8%
Pneumothorax	0,04%	0,33%	*	*	*
Cirrhose et HTP	2,2%	6,06%	4,6%	10%	*
OID	2,44%	*	6,9%	0%	*
Diabète	2,48%	*	2,3%	0%	0%
Ictère cholestatique	*	0,33%	22,9%	10%	0%
Cytolyse hépatique	*	6,06%	4,6%	10%	0%
Pancréatite aigue	0,24%	*	*	*	*
Pathologies osseuses	0,72%	*	*	*	0%
Infection chronique à pseudomonas	Non précisée	45%	53,4%	*	64%
Insuffisance respiratoire chronique avec HTAP	*	33%	13,9%	5%	*

* : Non précisé ou non rapporté dans l'étude

Les manifestations cliniques de la mucoviscidose sont donc multiples et les tableaux cliniques peuvent se révéler trompeurs ; les complications seront majeures si le diagnostic est posé tardivement car les pronostic fonctionnel et vital sont mis en jeu. Pour ces raisons, nous insistons dans nos efforts de sensibilisation au profit des médecins généralistes et pédiatres de notre pays, sur la nécessité de ne pas attendre la triade classique : symptômes respiratoires, diarrhée chronique/ stéatorrhée ou malabsorption et le retard de croissance/ malnutrition ; pour évoquer cette pathologie, mais d'élargir les indications du test de la sueur aux autres aspects cliniques de la maladie surtout en cas de contextes particuliers (consanguinité ; antécédent de décès dans la fratrie dans un tableau évocateur retrouvés dans notre série).

4-Diagnostic de la mucoviscidose :

a- Les symptômes cliniques :

Chez l'enfant et dans sa forme typique, la mucoviscidose est diagnostiquée dans les premières années de vie : la maladie est alors évoquée devant des infections bronchopulmonaires répétées ou devant des complications digestives.

Critères de diagnostic :

Il s'agit de critères validés par la conférence de consensus de la CFF, rapportés par Rosenstein et Cutting [130]. Le diagnostic repose sur l'association de critères cliniques et biologiques :

1) la présence d'une ou plusieurs caractéristique(s) phénotypique(s)(Tableau XIII), ou un antécédent familial de mucoviscidose dans la fratrie, ou un taux de trypsine immunoréactive augmenté (dépistage néonatal)

et 2) deux tests de la sueur positifs, ou deux mutations identifiées du gène CFTR, ou une différence de potentiel transépithélial nasal pathologique.

Tableau XIII : Les signes cliniques caractéristiques de la mucoviscidose, retenus par la conférence de consensus de la Cystic Fibrosis Foundation en 2007

1 - Atteinte respiratoire chronique , manifestée par : a - Infection / colonisation chronique par des agents pathogènes typiques : S. aureus, H. influenzae non typable, P. aeruginosa mucoïde et non mucoïde, et B. cepacia b - Bronchite chronique : toux, expectoration mucopurulente c -Anomalies persistantes de la radiographie pulmonaire (bronchectasies, atélectasies, infiltrats, emphysème) d -Obstruction des voies aériennes caractérisées par un sifflement et une dyspnée expiratoire e -Polypose naso-sinusienne; anomalies radiologiques ou tomo-densitométriques des sinus f - Hippocratisme digital
2 - Atteinte digestive et troubles nutritionnels , incluant : a - Intestins: iléus méconial , obstruction intestinale distale, prolapsus rectal b-Pancréas: insuffisance pancréatique exocrine , pancrétatites aiguës récurrentes, pancréatite chronique, anomalies pancréatiques à l'imagerie c -Foie: ictère néonatal prolongé , hépatopathie chronique à type de cirrhose biliaire focale ou multilobulaire (clinique ou histologique) d -Nutrition : Retard de croissance, hypoprotidémie, et œdème, complications d'une carence en vitamines liposolubles
3 - Syndrome de perte de sel : sensibilité accrue à la déshydratation, alcalose métabolique
4 - Anomalies génitales chez les hommes , à l'origine d'une azoospermie obstructive

Adapté de Farrell et al, 2008 (lui-même adapté de Rosenstein et Cutting, 1998)

b-Test de la sueur :

***Méthodologie :**

En 1953, Di Sant'Agnese et al. [131] publient la technique de mesure du chlore et du sodium dans la sueur et trouvent que la concentration en électrolytes dans celle-ci est augmentée en cas de mucoviscidose. En 1959, Gibson et Cooke améliorent le test en utilisant la iontophorèse à la pilocarpine pour stimuler la production de la sueur [132]. Le test de la sueur reste l'examen de première intention pour le diagnostic de mucoviscidose. La technique est délicate et nécessite une méthodologie stricte. Trois étapes sont bien individualisées : stimulation de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine, recueil de la sueur et analyse qualitative ou quantitative de la sueur [133].

*** Principe du Test de la sueur (iontophorèse à la pilocarpine)[134]:**

Physiologiquement, les ions chlorures présents dans les sécrétions sudorales sont réabsorbés par les cellules épithéliales tapissant le canal glandulaire. Chez les patients CF, le défaut de CFTR ne permet pas cette réabsorption, et les concentrations en chlorures et en sodium à la surface de la peau sont anormalement élevées (Gibson and Cooke, 1959). La sueur est hypertonique, et les patients présentent une sensibilité accrue à la déshydratation. La mesure des ions chlorures sudoraux par le test décrit en 1956 par Gibson et Cooke est encore aujourd'hui le « gold-standard » pour le diagnostic de la mucoviscidose . Après stimulation de la sudation par iontophorèse à la pilocarpine, molécule aux propriétés cholinergiques, (dans la peau jusqu'aux glandes sudoripares, grâce à un courant de faible intensité. Les zones les plus propices pour effectuer ce test sont la face intérieure de la cuisse ou du bras ou encore le mollet), la sueur est recueillie sur un papier-buvard (pour dosage titrimétrique, méthode de référence de Gibson et Cooke) ou dans un dispositif collecteur Macroduct ou Nanoduct (pour dosage coulométrique, basé sur le principe de saturation d'une électrode d'argent par les ions chlorures de la sueur).

Ce test sera effectué chez les enfants pesant au moins 3.5kg et après 15 jours de vie pour assurer une bonne réussite du test [91].

La concentration normale en ions chlorure est inférieure à 30 mmol/L de sueur, et la valeur pathologique est supérieure à 60 mmol/L [135]. Entre ces deux valeurs, le résultat est considéré comme intermédiaire ou « douteux », il sera conseillé de pratiquer d'autres tests, à savoir la recherche de mutations rares, ainsi qu'un second test de la sueur entre 2 et 6 mois puis tous les 6 à 12 mois [91]. Ce test, qui nécessite un personnel et des installations spécialisés, constitue l'examen clé pour conforter ou récuser le diagnostic de mucoviscidose [135].

Tableau XIV: Interprétation du test de la sueur selon les valeurs du chlore sudoral

Sermet-Gaudelus et al. Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose. *Arch Fr Ped* 2010;17:1349-58.

Test de la sueur	mmol/L ions Cl ⁻	mmol/L équivalents NaCl
Négatif	< 30	< 50
Intermédiaire	30 < [Cl ⁻] < 60	
Positif	≥ 60	TS ≥ 50 → dosage Cl ⁻

Il est **sensible** (83%) et **spécifique** (98%), et seuls 2 % des patients atteints de mucoviscidose présentent un test de la sueur normal (mucoviscidose atypique, avec des mutations à effet modéré). Des faux positifs, de cause technique (collection de sueur insuffisante, évaporation, matériel souillé...) ou pathologique (déshydratation, eczéma, malnutrition, pseudo-hypoaldostéronisme...) dépendent du manipulateur et de l'évaluation clinique [134].

*Causes d'erreur :

Faux positifs :

En dehors des erreurs techniques (évaporation, manipulation incorrecte), les situations pathologiques indiquées dans le tableau ci-dessous peuvent donner un test de la sueur faussement positif.

Faux négatifs :

Les causes de faux négatifs sont les suivantes : erreur technique (quantité insuffisante de sueur, erreur de manipulation), oedème, traitement minéralocorticoïde. Dans ces cas, il faudra rechercher des arguments cliniques et paracliniques (DDP nasale, biologie moléculaire) en faveur du diagnostic de la mucoviscidose.

Tableau XV : Situations pathologiques entraînant une élévation de la concentration sudorale du chlorure de sodium

Maladies respiratoires aiguës Diphthérie Epiglottite Pneumopathie virale Syndrome néphrotique Malnutrition Dysplasie ectodermique	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 Mycopolsaccharidose Hypogammaglobulinémie (IgG)
---	---	---

*En fonction de l'âge :

Dans les 48 premières heures de vie, il existe chez environ 25 % des nouveau-nés une augmentation transitoire de la concentration de chlore [136]. Le test de la sueur peut être réalisé même chez des enfants jeunes. En effet, Farrell et Koscik ont réalisé, dans le cadre du dépistage néonatal, des tests de la sueur à des enfants âgés de 6 semaines (par la technique de Gibson et Cooke) : le pourcentage d'échec était identique, que l'enfant soit âgé de plus ou moins 6 semaines [137]. Le taux de chlore est déjà retrouvé élevé pour ces enfants, à 100 mmol/L. La concentration en sodium augmente avec l'âge dans la population indemne et, dans la population mucoviscidosique, jusqu'à l'âge de 12 ans ; après 12 ans, il n'y a pas de modification. Pour le chlore, la concentration augmente dans la population normale jusqu'à l'âge de 12 ans mais il n'y a pas de modification avec l'âge pour la population mucoviscidosique [138]. L'augmentation est plus importante pour le sodium que pour le chlore. Le dosage de chlore permet donc une meilleure discrimination entre la population mucoviscidosique et indemne [133].

*En fonction du génotype :

Le résultat du test de la sueur est identique quel que soit le génotype : que l'enfant soit delta-F508 homozygote ou delta-F508 hétérozygote, ou non porteur de la mutation delta-F508 [137]. Wilschanski et al. retrouvent les mêmes résultats pour les mutations de type 1, 2, 3 et 5; en revanche, pour les mutations de type 4, le chlore sudoral est retrouvé plus bas [139]. Le test de la sueur ne permet pas d'identifier les hétérozygotes, bien que les concentrations de chlore soient un peu supérieures à la moyenne [140] .

Dans notre série ; le test de la sueur a été réalisé pour les patients , il a été renouvelé chez 28 patients pour confirmer le diagnostic , il a été positif chez tous les cas (100%) avec un taux moyen du chlore sudoral à 88 mmol/l et des extrêmes allant de 45 à 133 mmol/l.

c- Mesure de la différence de potentiel nasal :

Dans les cas où le diagnostic n'est pas franc, un autre test peut être effectué dans des centres spécialisés. Il s'agit de la mesure de la différence de potentiel transépithéliale nasale. Il ne s'agit, en effet, pas du test de référence dans le dépistage de la mucoviscidose, mais d'une aide fiable pour le diagnostic surtout dans les cas difficiles non élucidés par le test de la sueur [140].

Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel trans-épithéliale qui peut être mesurée in vivo. Le dysfonctionnement de CFTR à la surface apicale des cellules de la muqueuse nasale augmente la réabsorption de sodium et diminue celle du chlorure, ce qui se traduit par une ddp nasale anormale. Cet examen requiert des installations et un personnel spécialisé. La méthode, réalisable chez les individus de plus de 6 ans, est plus sensible que le test de la sueur, et permet d'identifier certains patients atteints de mucoviscidose et ayant un test de la sueur normal ou intermédiaire [134]. La mesure de la ddp transépithéliale nasale peut permettre le diagnostic de formes atypiques de mucoviscidose avec test de la sueur intermédiaire [135].

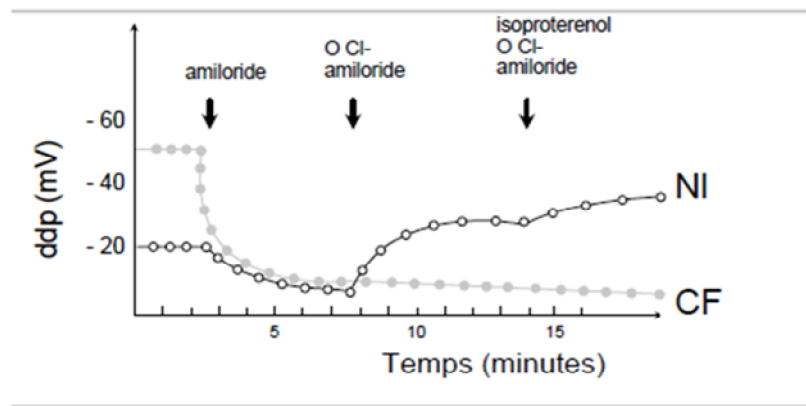


Figure 56 : Mesures de la ddp transépithéliale nasale chez un patient CF et un témoin normal (NI).

La réabsorption exagérée de sodium et la diminution d'absorption des chlorures se traduisent chez le patient CF par un abaissement de la ddp nasale basale (inférieure à -40mV) sensible à l'amiloride (agent inhibiteur de la réabsorption de sodium due au canal ENaC). La stimulation de la sécrétion de chlorure par un gradient de concentration (instillation d'une solution sans chlorure) ou un agent pharmacologique (isoprotérénol, agent β -agoniste augmentant la concentration intracellulaire d'AMPC) entraînant normalement un efflux de chlorure (et donc une repolarisation avec des valeurs de ddp plus négatives) est inefficace chez le sujet CF [140].

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

d- Diagnostic génotypique :

d-1 : méthodes d'exploration du gène CFTR :

Aujourd'hui la stratégie d'étude du gène est bien codifiée. Devant un tableau clinique de suspicion de mucoviscidose, la première étape, la plus simple, est de rechercher la présence de mutations fréquentes. Pour ce faire, il existe aujourd'hui de nombreux kits qui permettent de dépister en quelques heures une trentaine de mutations du gène, mutations qui sont les plus fréquemment rencontrées dans le monde. L'étude de ces 30 mutations permet, dans 60 % des cas, d'établir le génotype du patient. Les deux mutations sont alors identifiées ; elles sont soit identiques et le patient est homozygote pour la mutation considérée, soit différentes et le patient est dit hétérozygote composite [141] .

Si le génotype est incomplet parce qu'il manque une ou deux mutations, l'étude du gène est poursuivie par une technique dite de balayage, qui permet au niveau de chacun des exons du gène de mettre en évidence la présence d'une anomalie moléculaire confirmée par une réaction de séquençage. Au terme de ce balayage complet des 27 exons du gène, les 1800 mutations sont recherchées et s'il reste encore un allèle non identifié, il faut mettre en place une technique de recherche de grand réarrangement (délétion/duplication). Ces anomalies rendent compte de 2 % des anomalies du gène CFTR [141] .

Au terme de cette recherche, il reste environ 1 à 2 % des sujets atteints de mucoviscidose (selon l'origine géographique ou ethnique) pour lesquels au moins une mutation n'est pas caractérisée. Il est probable qu'il s'agit chez ces patients de mutations introniques ou de mutations situées dans les régions régulatrices en 5' ou en 3' du gène [141].

Il est très important alors de revoir le diagnostic clinique, de refaire le test de la sueur, et éventuellement de mesurer la ddp au niveau de la muqueuse nasale. Si la structure de la famille le permet, il est possible de faire une étude de liaison avec des marqueurs du CFTR. Les enfants malades de la famille doivent avoir reçu les mêmes combinaisons d'allèles marqueurs (haplotypes) et celles-ci ne doivent pas avoir été transmises aux frères ou soeurs indemnes (sauf éventuellement à l'état hétérozygote). Si ce n'est pas le cas, on pourra alors exclure le gène CFTR : il ne s'agit pas d'une mucoviscidose [133].

Aujourd'hui, le taux de couverture des mutations pour un patient dépend, au-delà de son origine géographique ou ethnique, des techniques et des stratégies d'analyse utilisées, ainsi que des capacités du laboratoire à mettre en place et à maîtriser les techniques les plus sophistiquées d'étude du gène. Dans beaucoup de pays d'Europe du nord ainsi qu'aux Etats-Unis ou au Canada, ce taux de couverture atteint de 95 à 98 %. Ceci illustre bien le fait que l'on n'est pas aujourd'hui en mesure d'avoir un taux de couverture de 100 % des mutations du gène CFTR [141] .

d-2- intérêt et modalités diagnostiques [142] :

Le diagnostic de mucoviscidose par un test de la sueur donne lieu à une recherche exhaustive des mutations du gène CFTR afin d'orienter, le cas échéant, la prise en charge par un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Les mutations recherchées sont

variables selon les tests disponibles. En France, le nombre et la nature des mutations recherchées sont adaptés à la population testée pour identifier au moins 80% des allèles .

Une recherche de mutations par une analyse exhaustive du gène CFTR est systématique après le diagnostic de mucoviscidose par le test de la sueur, quelles que soient les modalités de dépistage .

La mucoviscidose « **forme classique** » est définie chez un nouveau-né hypertrypsiniémique ayant un test de la sueur dont le résultat est élevé, c'est-à-dire supérieur à 60 mmol/l de chlorures sudoraux et/ou l'identification de 2 mutations CFTR graves. La mucoviscidose « **forme atypique/frontière/modérée** » est définie chez un nouveau-né hypertrypsiniémique ayant un test de la sueur inférieur 60 mmol/l de chlorures sudoraux avec deux mutations du gène CFTR dont au moins une ne figure pas dans le panel des mutations graves .

Le diagnostic final de mucoviscidose n'est cependant pas uniquement établi sur le résultat du test de la sueur. Il repose sur la confrontation d'un ensemble d'arguments : les éléments cliniques (antécédents, présence de symptômes), la valeur de la TIR (en recherchant les causes d'hypertrypsiniémie : souffrance fœtale, cardiopathie, etc.), les résultats de la biologie moléculaire et le résultat du test de la sueur.

Si la majorité des nouveau-nés atteints de forme classique ont un taux de chlorures sudoraux élevé (supérieur à 60mmol/l), certains nouveau-nés ayant des valeurs intermédiaires de chlorures sudoraux peuvent développer une forme classique de mucoviscidose. Les recommandations françaises et européennes préconisent donc, en cas de taux de chlorures sudoraux compris entre 30 et 60 mmol/l et en l'absence de mutations identifiées dans le kit de dépistage, de réaliser une analyse exhaustive du gène CFTR et de contrôler le test de la sueur entre 3 et 6 mois, puis tous les 6 à 12 mois .

d-3-Indications d'étude du gène CFTR :

La recherche de mutation est indiquée dans un certain nombre de situations :

- Recherche du statut d'hétérozygote / porteur sain : enquête familiale chez des parents atteints de mucoviscidose; cette identification, nécessaire au conseil génétique pour les parents et apparentés permet un dépistage anténatal .

-Diagnostic prénatal

-Confirmer un diagnostic établi

-Apporter une évaluation pronostique : - Mucoviscidose classique / atypique

Les cas de notre série font partie de la forme **classique** de la mucoviscidose; le diagnostic était évoqué devant l'atteinte respiratoire chronique et/ou l'atteinte digestive associée aux troubles nutritionnels et/ou au retard staturo-pondéral, on cherchait dans les antécédents : la notion de consanguinité chez les parents ainsi que les cas similaires dans la fratrie, puis on confirmait la maladie par un test de la sueur positif et, si possible, la recherche de mutations sur la protéine CFTR .

Sur le plan biologique, le test de la sueur a été réalisé pour les 43 cas , il a été renouvelé chez 28 patients pour confirmer le diagnostic , il a été positif chez tous les patients (100%) avec un taux moyen du chlore sudoral à 88 mmol/l .

Sur le plan moléculaire : l'étude moléculaire a été réalisée chez 24 enfants et leurs parents, a été positive chez 23 enfants (53%). Au total, 13 mutations différentes ont été identifiées dont 58,3% ont été à l'état homozygote : F508del, E1104X, G85E, 711 + 1 G > T, R1162X, N1303K, R553X, TG11T5, TG12T5, 3199del6, S977S, V562I, c.3140-16 t > A

Dans notre série, la mutation Δ F508 était majoritaire (52%), suivie de la mutation E1104X (12,5%) aboutissant toutes les deux à l'absence de fonction de la protéine CFTR et à un phénotype sévère .

La mutation Δ F508 étant la plus fréquente aussi bien dans les populations européennes : 88% des mutations du gène CFTR au Danemark, 50% en Italie et 83,3% en France avec un gradient nord-ouest/sud-est ; que dans les pays du Maghreb où les quelques études ont été faites et ont révélé la fréquence de cette mutation, comme le montre le tableau ci-dessous .

Une nouvelle mutation spécifique du Maroc a été retrouvée dans notre série ; chez un seul patient originaire de Tétouan : **c.3140-16T** : qui serait une mutation exclusivement marocaine .

Certaines mutations sont aussi fréquentes et communes dans les pays du bassin méditerranéen, retrouvées également dans notre série : N1303K ,711+1G>T, G542X, E1104X.

Tableau XVI : Les mutations les plus fréquentes du gène CFTR selon les pays

France (selon RFM de 2015) [79]	Tunisie (série de 33 cas) [83]	Algérie (série de 24 cas) [81]	Maroc (notre série de 43 cas)	ALGERIE cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [85]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [85]
DelF508 83,3%	DelF508 51%	DelF508 18,75%	DelF508 52%	DelF508 15,6%	DelF508 30%
G542X 5,4%	E1104X 16,18%	G542X 10%	E1104X 12,5% G85E 6,2% R1162X 4,1% R553X 2% c.3140-16T 2%	L227 R 12,5% 3120+ 1G >A 9,4% 2183AA>G 6,3% 8321 del T 6,3% CFTRdele2,3 3,1% G551D 3,1%	G542X 8% 3272-26 A>G 6% L227R 6% 1898+3A->C 6% W1282X 2% R1162X 2%
N1303K 4,3%	N1303K 5,92%	N1303K 4%	N1303K 2%	N1303K 6,3%	N1303K 2%
711+1G>T 0,9%	711+1G>T 4,25%	711+1G>T 12,5%	711+1G>T 4,1%	711+1G>T 25%	711+1G>T 14%
G551D 1,7%	W1282X 6,66%	G551D 2%	TG12T5 2% V562I 2% 3199del6 2% S977S 2% TG11T5 2%	Q290X 3,1% S549R 3,1% 4472 delT 3,1% 1898+3A>C 3,1%	S364P 4% R2 74 W 4% A455E 4% Q290X 4%

5- Dépistage de la mucoviscidose

a-Dépistage prénatal :

Il s'effectue entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, par prélèvement de villosités chorales aussi appelé biopsie de trophoblaste, ou à partir de la 16^{ème} semaine d'aménorrhée par amniocentèse [91] .

Le trophoblaste, ou villosités chorales, correspond à du tissu fœtal, ce qui permet donc de rechercher les mutations de la mucoviscidose (ou d'autres maladies génétiques) sur l'ADN du fœtus [91].

Pour ce qui est de l'amniocentèse, il s'agit de rechercher les mutations dans les cellules fœtales retrouvées dans le liquide amniotique. Elle peut être utilisée dans les cas où l'analyse génétique est impossible. Dans ce cas on dose les isoenzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique. Si le taux est normal, alors on peut écarter la mucoviscidose, au contraire, si le taux est effondré, on peut alors suspecter une mucoviscidose [91].

Ces deux méthodes ont cependant pour principal risque la fausse couche.

Lors des échographies de contrôle, il arrive parfois qu'on observe une masse abdominale hyperéchogène chez le fœtus, pouvant correspondre à une obstruction digestive, l'iléus méconial. Il est alors possible d'effectuer les tests mentionnés ci-dessus pour établir un diagnostic anténatal [91].

Ce type de diagnostic est alors proposé dans deux cas de figure :

- un enfant est déjà atteint dans la fratrie ou l'un des membres du couple est apparenté à un sujet atteint [143] ,
- des anomalies échographiques sont observées au niveau du tube digestif durant la vie fœtale [144].

Plusieurs recommandations ont été formulées, même si, en France, la totalité des actes n'est pas prise en charge :

- analyser l'ADN foetal en deux réactions séparées et indépendantes
- réanalyser l'ADN des parents et du cas index ;
- réaliser systématiquement en parallèle un diagnostic indirect par étude de marqueurs polymorphes intragéniques du CFTR pour s'assurer de l'absence de contamination maternelle de l'ADN foetal et vérifier l'origine parentale des allèles transmis à l'enfant [133].

Lorsqu'une ou les deux mutations n'ont pas pu être identifiées chez les parents du cas index, le DPN repose entièrement sur le diagnostic indirect (ségrégation familiale des marqueurs CFTR). Dans certains cas où l'analyse de l'ADN n'est pas informative ou n'a pas pu être réalisée à temps, on peut être amené à recourir au dosage des enzymes intestinaux dans le liquide amniotique mais cet examen n'est informatif qu'entre la 16^{ème} et la 17^{ème} semaine de gestation (la diminution des enzymes est très suggestive d'obstruction intestinale due à la mucoviscidose) [133].

La réalisation systématique d'un test de la sueur chez l'enfant né après un DPN est indispensable [133].

Cas d'intestin hyperéchogène et mucoviscidose fœtale [133] :

Pour les grossesses à priori non à risque, un diagnostic de mucoviscidose peut être suggéré par la découverte échographique d'une hyperéchogénicité intestinale chez le fœtus, pouvant faire évoquer une obstruction intestinale. Les hyperéchogénicités intestinales bénignes disparaissent habituellement spontanément avant le troisième trimestre de grossesse. Le risque de mucoviscidose est suggéré lorsque l'intestin hyperéchogène est observé au cours du 3^{ème} trimestre, et paraît augmenter avec le grade, ce qui justifie un examen échographique très spécialisé. Dans ces cas, après le caryotype foetal, la recherche d'infection virale et de toxoplasmose, il est recommandé d'effectuer un screening des mutations principales du gène CFTR chez les parents. Si les deux parents sont porteurs, le diagnostic de mucoviscidose est hautement probable chez le fœtus et peut être confirmé par analyse directe des mutations sur les cellules amniotiques. Si une seule mutation est identifiée, il faudra scanner le gène CFTR

pour rechercher une deuxième mutation ; si l'analyse reste négative, on peut tenter une étude des marqueurs polymorphes CFTR : dans le cas où un frère sain partagerait les mêmes haplotypes (combinaisons d'allèles marqueurs) que le fœtus, le risque résiduel de mucoviscidose fœtale pourrait être <<raisonnablement >> écarté. A ce stade, le dosage des enzymes intestinaux dans le liquide amniotique n'est plus informatif.

Dans les cas de péritonite méconiale in-utéro par perforation intestinale, le risque de mucoviscidose serait de 7 %, mais les chiffres publiés jusqu'ici sont variables.

b- Dépistage néonatal :

Devant la fréquence et la gravité de la maladie, le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose, réalisé dans de nombreuses régions (Australie, Europe, Amérique du Nord), a été instauré en France en 2002. Il est réalisé en même temps que le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la phénylcétonurie [134].

Pour détecter les nouveau-nés asymptomatiques, il est nécessaire de recourir au dépistage néonatal systématique. Les tests utilisés dans les différents programmes de dépistage, en France, peuvent être [133] :

- des tests biologiques :

- une mesure de la trypsine immunoréactive, un marqueur sanguin d'une atteinte pancréatique. Son dosage, qui se fait à partir d'une goutte de sang total déposée sur buvard recueillie lors des premiers jours de vie, fournit une information sur le risque de mucoviscidose, mais l'augmentation du taux de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose. Même en utilisant une valeur limite élevée, la plupart des nouveau-nés testés positifs ne seront pas atteints de mucoviscidose : la Valeur prédictive positive avec le seul marqueur TIR est de 3,5% ,

- une mesure de la protéine associée à la pancréatite, protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas dès la vie in-utéro pour les enfants atteints de mucoviscidose. Cette protéine n'est pas synthétisée par le pancréas sain. Le test est également réalisé sur la goutte de sang total déposée sur buvard prélevée à la naissance .

-un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Ce test génétique se fait également sur la goutte de sang total déposée sur buvard. Il requiert, en France, le consentement parental écrit.

Les stratégies actuelles de dépistage peuvent associer un ou plusieurs de ces tests selon des algorithmes différents tant en termes de séquences de tests que de seuils utilisés. Dans tous les cas, un test reposant sur un dosage de la TIR est effectué en première intention.

La stratégie de dépistage actuelle, désignée par l'acronyme TIR-ADN, repose sur une séquence de deux tests: un test biologique de dosage de la TIR et un test génétique de recherche des mutations du gène CFTR. Les nouveau-nés dépistés positifs à l'issue de ces deux séquences de tests sont convoqués pour réaliser un test de la sueur [142].

L'algorithme détaillé est le suivant : dans un premier temps, a lieu le dosage de la TIR au 3ème jour de vie. Si ce premier dosage révèle une valeur supérieure à un seuil d'alerte de 55 µg/l (dosage appelé TIR1 à J3), alors deux nouveaux dosages au 3ème jour (dosage appelé TIR- moy à J3) sont réalisés, et si leur moyenne est supérieure ou égale à un seuil d'action de 65 µg/l, alors une recherche des mutations du gène CFTR est effectuée. La recherche s'effectue sur les 30 mutations les plus fréquentes. Si le test génétique met en évidence la présence d'au moins une mutation, alors un test de la sueur est réalisé. Par ailleurs, sont re-convoqués pour un nouveau dosage de la TIR au 21ème jour (dosage noté TIR J21), les nouveau-nés ayant un dosage de la TIR au 3ème jour supérieur ou égal à 100 µg/l, mais pour lesquels l'analyse génétique n'a pas permis de repérer de mutation ou ceux ayant un dosage de la TIR au 3ème jour supérieur au seuil d'action, mais chez lesquels l'analyse génétique n'a pas pu être réalisée, faute de consentement. Si ce dosage est supérieur ou égal à 40 µg/l, alors un test de la sueur est réalisé [142].

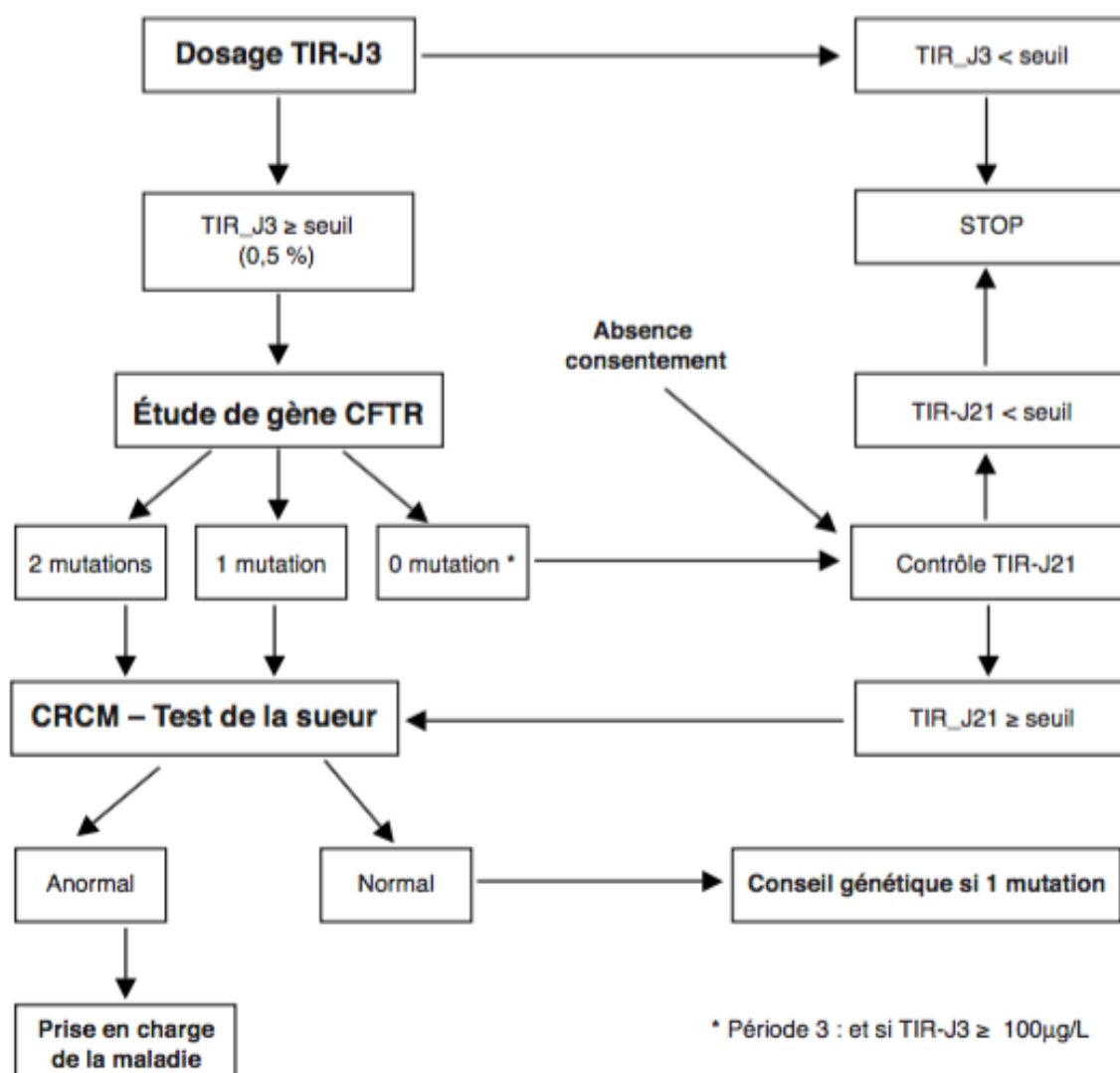


Figure 57: Organigramme du dépistage néonatal de la mucoviscidose d’après le rapport HAS 2009

Jusqu’il y a une dizaine d’années il n’existait pas d’études contrôlées démontrant l’avantage du dépistage précoce de la mucoviscidose. De nombreuses études publiées ces dernières années, montrent par contre que le diagnostic précoce permet une amélioration de l’état nutritionnel et de la croissance, un meilleur développement cérébral (grâce à une substitution adéquate en vitamine E), moins de maladies et de séjours à l’hôpital et, en partie, également une meilleure fonction pulmonaire . Certaines études ont aussi démontré une survie

prolongée. Tous les programmes de dépistage soulignent le grand bénéfice psychologique, le diagnostic précoce abrégant le temps de souffrance et d'incertitude des parents. Le diagnostic précoce permet en outre un planning familial réfléchi et la possibilité d'un diagnostic prénatal pour la fratrie à venir, en cas de nouveau désir de grossesse [145].

c- Dépistage généralisé des hétérozygotes :

Le dépistage des hétérozygotes sains de la mucoviscidose est la recherche de porteurs chez les parents et donc l'évaluation d'un risque, préconceptionnel ou au cours de la grossesse [146].

Aux États-Unis, le dépistage de porteurs hétérozygotes est recommandé pour les couples ayant un projet d'enfants ou en début de grossesse mais aucun programme organisé n'a été mis en place. En Australie, le test génétique n'est socialement financé qu'en cas d'antécédent familial. Il peut être réalisé en France à la suite d'une consultation de conseil génétique [146].

Selon les recommandations du NIH, ce dépistage ne devrait être entrepris, dans les pays où la population est hétérogène, que si l'on dispose de tests peu coûteux capables de détecter correctement au moins 95 % des mutations responsables. A ce taux, 90 % des couples risquant d'avoir un enfant atteint seraient identifiés. Cette approche n'est pour l'instant réalisable que dans un très petit nombre de populations (Juifs ashkénazes, Saguenay - Lac Sain-Jean) dans lesquelles la mucoviscidose résulte probablement d'un effet fondateur [133].

Au Maroc , il n'existe pas de dépistage néonatal.

6- Evolution et critères pronostiques :

6.1- Evolution :

La mucoviscidose a longtemps été une maladie exclusive de l'enfant: la médiane de survie était de l'ordre de 2 ans dans les années 1950 et s'est nettement améliorée au fil des années depuis 10 à 15 ans grâce au diagnostic plus précoce de la maladie, à la mise en place d'équipes multidisciplinaires dans des centres de soins spécialisés [médecins, kinésithérapeutes, infirmier(e)s], et à l'application de protocoles thérapeutiques rigoureux

dans les pays développés. Selon l'institut national d'études démographiques, en charge des données de l'observatoire national de la mucoviscidose, la médiane de survie des patients atteints de mucoviscidose est actuellement en France de l'ordre de 30 ans, comparable à celle rapportée en Allemagne, en Grande-Bretagne, aux Etats-Unis et au Canada, mais inférieure d'une dizaine d'années à la médiane de survie de 40 ans rapportée en Suède et au Danemark [146].

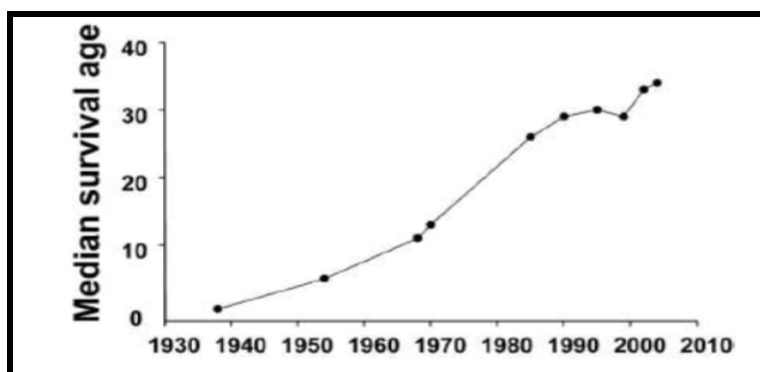


Figure 58 : Médiane de survie au fil des années

Si la médiane de survie atteint à peine 30 ans actuellement, les enfants qui naissent aujourd'hui avec cette pathologie ont une espérance de vie de plus de 50 ans dans les pays où le dépistage de la maladie se fait à la naissance [147].

6.2- Pronostic :

Le pronostic de la mucoviscidose dépend avant tout de l'atteinte respiratoire, qui s'est considérablement amélioré grâce au diagnostic plus précoce permis par le dépistage néonatal et à la prise en charge spécialisée [118].

En effet, l'évolution de la fonction respiratoire avec le temps est un élément essentiel de la surveillance de tout enfant atteint de mucoviscidose et ceci quel que soit l'âge. Cette surveillance repose sur plusieurs paramètres fonctionnels, cliniques et paracliniques. La vitesse de déclin du VEMS est un paramètre d'évaluation important chez le grand enfant et l'adolescent et rentre dans les critères de mise sur liste de transplantation. Actuellement, cette surveillance peut être instituée très tôt et permet de guider la prise en charge [118].

Récemment, le suivi depuis les premiers mois de vie d'une cohorte de 48 nourrissons atteints de mucoviscidose comparée à 33 nourrissons sains a montré l'existence d'une obstruction bronchique précoce persistante, plus marquée en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* même après son éradication. La mesure du DEM₇₅ paraît plus discriminante pour détecter cette obstruction. Ceci souligne l'importance de la prévention de l'infection chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose. En effet, la détection précoce de l'atteinte respiratoire et sa surveillance sont un enjeu majeur afin d'optimiser la prise en charge respiratoire et de retarder le plus possible l'apparition de lésions bronchiques irréversibles [99].

L'infection à *P. Aeruginosa* est donc un facteur pronostique majeur :

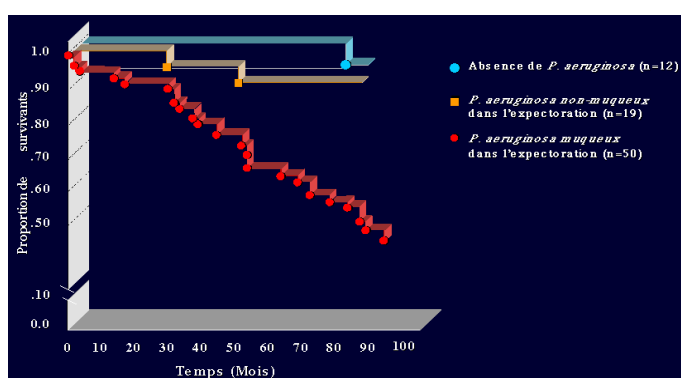


Figure 59 : Impact de l'infection à PA sur la fonction respiratoire au cours de la mucoviscidose

En effet, plusieurs autres facteurs conditionnent le pronostic de cette maladie chronique, il est donc pragmatique de distinguer ceux qui peuvent être directement influencés par la qualité de la prise en charge et ceux sur lesquels le traitement n'a actuellement que peu de prise (facteurs environnementaux) ou pas de prise (facteurs génétiques). Ces facteurs dits pronostiques sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau XVII: Facteurs influençant le pronostic de la mucoviscidose

Facteurs liés à la prise en charge :	Facteurs génétiques :	Facteurs d'environnement :
-diagnostic plus précoce (dépistage néonatal) -prise en charge précoce dans un centre spécialisé -qualité du centre spécialisé	-Liés au gène CFTR -Liés à d'autres gènes (dits modificateurs)	-pauvreté -tabac -pollution -climat

La précocité de la prise en charge et l'organisation des soins concernant la mucoviscidose en France ont fait qu'il existe une différence significative entre les différentes études .

Dans notre étude , l'évolution a été marquée par la survenue de plusieurs complications de gravité variable, surtout d'ordre respiratoire - décrites sus-dessus- , lesquelles ont constitué un tournant évolutif et ont conditionné le pronostic de la maladie .

Sur le plan respiratoire, nous avons noté une amélioration clinique, radiologique et fonctionnelle respiratoire chez 10 malades, une stabilisation et une aggravation chez le reste des malades .

La colonisation à pyocyanique s'est avérée intermittente chez 5 patients et chronique chez la majorité des patients , d'autres ont été colonisés au cours de l'évolution .

L'évolution sur le plan digestif était satisfaisante pour les patients sous EP avec une bonne croissance staturo-pondérale .

Le pronostic est bien évidemment dépendant de plusieurs facteurs (le retard diagnostique, la sévérité de l'atteinte respiratoire, la dénutrition, la difficulté d'accès aux soins, la qualité de prise en charge, les conditions socio-économiques....) qui caractérisent la mucoviscidose dans notre pays .

La mortalité dans notre série demeure importante par rapport aux pays où le dépistage de la maladie se fait à la naissance : on a enregistré 8 décès (18% des patients) .

Tableau XVIII : Evolution et suivi des patients

	Tunisie série de 33 cas [83]	Maroc notre série de 43 cas	ALGERIE cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [85]	Cohorte Maghrébine de Lyon :25 patients [85]
Durée de suivi	Moyenne de 7 ans (entre 1an et 28 ans)	22 mois (3 mois à 8 ans)	30 mois	60 mois
Perdus de vue	3 patients	7 patients	0 patient	0 patient
Décès	10 patients (30%)	8 patients (18%)	4 patients (21%)	0 patient
Age moyen du décès	7 ans avec des extrêmes entre 2 mois et 21 ans	6 ans	7 ans (10 mois à 17,5 ans)	
Age moyen des patients		9 ans avec des extrêmes entre 3 ans et 17 ans	7,7 ans avec des extrêmes entre 1 an et 18,5 ans en 2010	6,5 ans en 2010

7- Les traitements de la mucoviscidose :

La prise en charge thérapeutique actuelle de la mucoviscidose reste essentiellement basée sur les traitements dits « symptomatiques ». Malgré leur incontestable bénéfice sur l'évolution des malades et l'amélioration de leur espérance de vie; ils demeurent lourds et contraignants et semblent pour certains d'entre eux atteindre leurs limites. Grâce à la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques; de nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement et d'évaluation, ce qui a permis d'identifier les nouvelles cibles thérapeutiques: agir directement sur le gène codant la protéine CFTR ou sur

l'expression à la membrane cellulaire et le fonctionnement de cette protéine dont les anomalies sont à l'origine de la maladie .

La mucoviscidose étant une maladie à manifestations multiples, sa prise en charge doit être multidisciplinaire faisant appel à la collaboration et à la concertation entre les différents intervenants de l'équipe des soins : médecins, kinésithérapeutes, infirmiers, psychologues, assistantes sociales, spécialistes d'organes impliqués (ORL, hépatogastroentérologues ...) .

7-1-TRAITEMENTS A VISEE RESPIRATOIRE :

a-L'antibiothérapie :

a-1-Principes généraux de l'antibiothérapie [149]:

Il est inéluctable que l'antibiothérapie a largement contribué à l'allongement de la médiane de survie et à l'amélioration du pronostic fonctionnel de la maladie .

L'ATB vise à éradiquer, limiter ou prévenir toutes les infections pulmonaires et de se fait ralentir la dégradation de la fonction respiratoire. Ces infections sont majoritairement dues à trois germes principaux de virulence variable: S.aureus, H.influenzae et P.aeroginusa , ainsi qu'à de nouveaux microorganismes qui pourraient s'y greffer et être identifiés : mycobacteries atypiques , BGN non fermentantscomme décrit ci-dessus.

La sévérité et la chronicité de l'infection pulmonaire dans la mucoviscidose imposent une stratégie antibiotique tenant compte :

- du profil bactériologique : l'épidémiologie bactérienne, l'identification des germes, la sensibilité du germe retrouvé et puis l'émergence potentielle de souches résistantes au cours des cures successives.
- des propriétés pharmacologiques des antibiotiques : leur capacité de pénétration dans les sécrétions bronchiques , leur mode et délai d'action : certains antibiotiques ont une activité antibactérienne concentration dépendante (aminosides et quinolones), certains ont un effet post-antibiotique (aminosides) et d'autres temps-dépendantes (bêta-lactamines), et leur tolérance.

- des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : la mucoviscidose atteint des organes intervenant dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments (tractus digestif, coeur, foie, rein). Il peut en résulter diverses modifications pharmacologiques : dans les formes peu évoluées, la résorption digestive des médicaments est le plus souvent retardée et la demi-vie apparente d'élimination diminuée du fait d'une augmentation de leur clairance totale. Dans les formes sévères, ceci peut être associé à une augmentation du volume de distribution, résultat de la proportion élevée de masse maigre chez ces malades dénutris [150].

Les critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique sont d'abord cliniques (fièvre , symptomatologie respiratoire et état général de l'enfant), fonctionnels (paramètres respiratoires) ; puis biologiques (marqueurs de l'inflammation et l'infection: CRP, PCT, leucocytose) et microbiologiques (ECBC à la fin du traitement : diminution de la numération des germes).

L'antibiothérapie ne se conçoit qu'en association aux autres grands axes thérapeutiques que sont la lutte contre l'obstruction bronchique et le maintien d'un bon état nutritionnel dont le bénéfice respectif de chacun est démontrable .

a-2-Traitement de l'infection à Staphylococcus aureus [102]:

Staphylococcus aureus est une bactérie appartenant à la flore commensale de la peau et du nasopharynx. Il sera donc important de prévenir toute contamination par des mesures d'hygiène à la portée de tous.

Staphylococcus aureus a été le premier germe reconnu comme responsable d'infection bronchopulmonaire chez les patients jeunes. Sa virulence est liée à sa capacité de se lier à l'épithélium respiratoire et d'échapper aux défenses de l'organisme grâce à la production d'un slime protecteur .

Sur le plan thérapeutique, les consensus ne recommandent pas d'antibioprophylaxie primaire pour Staphylococcus aureus chez l'enfant ou le nourrisson, car celle-ci exposerait d'avantage le patient à une colonisation fréquente et plus précoce à Pseudomonas aeruginosa.

En cas d'exacerbation, deux situations sont possibles en fonction de la souche en présence. En effet, le traitement dépendra de la sensibilité de la souche à la méticilline .

La plupart des *Staphylococcus aureus* sont méticilline sensibles. Une monothérapie ou une bithérapie orale de 15 jours suffisent en général pour traiter l'exacerbation .

On appellera SASM les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et SARM les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline .

A. Traitement des infections à SASM [151]:

Ces souches sont très souvent sensibles à de nombreux antibiotiques, le traitement consiste généralement en une antibiothérapie d'au moins 14 jours avec une bêta-lactamine, associée ou non à l'acide fusidique. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, il est possible de recourir à l'association de l'acide fusidique à la rifampicine (deux antibiotiques à ne jamais utiliser en monothérapie car le risque de développer des résistances augmente) .

Tableau XIX: Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés per os dans la mucoviscidose selon la Société française de pédiatrie [151]:

Principaux antibiotiques antistaphylococciques 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	=
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.

Les tableaux de ce type, rédigés lors du consensus, visent à harmoniser les prescriptions d'antibiotiques pour les patients atteints de mucoviscidose, en particulier pour les posologies qui ne correspondent pas aux données de l'AMM.

En cas d'infection sévère ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie par voie orale, il sera conseillé d'effectuer une antibiothérapie par voie parentérale .

Tableau XX : Principaux antibiotiques anti-staphylococciques utilisés par voie parentérale dans la mucoviscidose selon la *Société française de pédiatrie* [151]:

Principaux antibiotiques antistaphylococciques 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	=

La persistance de la bactérie dans les ECBC après traitement pourra, selon le consensus de 2002, conduire à une poursuite du traitement pour une durée de 1 à 3 mois, mais à étudier au cas par cas. On utilisera dans ce cas, pour l'antibioprophylaxie secondaire, la cloxacilline (Orbénine®) ou de la minocycline (Mestacine®) et si nécessaire, le linézolide (Zyvoxid®).

B. Traitement des infections à SARM [151]:

En première intention, il sera recommandé, à moins d'une résistance particulière, d'associer de la rifampicine (Rifadine®/Rimactan®) avec de la pristinaamycine (Pyostacine®). Trois autres alternatives existent, en cas d'allergie ou de résistance : teicoplanine (Targocid®) ou vancomycine (Vancomycine®) deux glycopeptides, ou encore le linézolide (Zyvoxid®) de la classe des oxazolidinones, utilisable à partir de 18 ans.

Ces trois molécules ont des conditions de délivrance particulière :

- le Zyvoxid® et la Vancomycine® ne sont réservés qu'à un usage hospitalier
- le Targocid® est un antibiotique hospitalier mais il est inscrit sur la liste des rétrocessions, donc utilisable en ville.

Suite à ce traitement, on pourra, si besoin, effectuer une antibioprophylaxie secondaire car l'éradication de *Staphylococcus aureus*, si elle est possible, n'est bien souvent que transitoire. Dans le cas d'une infection à SARM, il n'y a encore que peu de recommandations, mais quelques suggestions, comme l'association de rifampicine (Rifadine®/Rimactan®) avec l'acide fusidique (Fucidine®).

a-3-Traitement de l'infection à *Haemophilus influenzae* [151] :

Cette bactérie est retrouvée surtout chez les nourrissons et jeunes enfants. En effet, on le retrouve dans 50% des cas entre 0 et 4 ans et dans 20 à 30% des cas au-delà. HI est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques, les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, les sulfamides et cyclines.

Pour *Haemophilus influenzae*, 15 jours d'une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) ou par une céphalosporine suffisent en général pour réduire l'inoculum voire éradiquer la bactérie.

a-4-Traitement de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* [149,152]:

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste. En effet, elle est absente dans les crachats des sujets sains, mais présente chez les sujets immunodéprimés ou atteints de pathologies respiratoires lourdes. PA peut être retrouvé partout dans l'environnement mais principalement dans les milieux humides. Il sera donc, ici aussi, important d'instaurer des mesures d'hygiène afin de retarder la primo-colonisation. Elle possède une particularité qui est, pour certaines souches, de produire une couche d'alginate, appelé slime, rendant la bactérie plus résistante aux mécanismes de défense de l'organisme (anticorps, défensine...) ainsi qu'aux antibiotiques. On les nomme alors souches **mucoïdes**.

Trois voies sont utilisables pour le traitement des infections à PA, en effet, il est possible de traiter les patients atteints par voie orale, voie intraveineuse et par voie inhalée .

a-4-1-Traitement de la primocolonisation :

L'isolement pour la première fois dans l'expectoration de PA caractérise la primo-infection. Le traitement, qui diffère selon les protocoles, sera d'obtenir une éradication au moins transitoire du germe. Un dépistage et un traitement précoce sont essentiels .

Plusieurs protocoles existent, mais aucun consensus ne préconise l'utilisation d'un protocole ou d'un autre. Cependant, dans chacun d'eux on retrouve la notion d'association d'antibiotiques, pour éviter l'acquisition de résistances.

Au Danemark, certaines équipes préconisent un traitement par fluoroquinolone par voie orale, il s'agit de la ciprofloxacin (Ciflox®) à une posologie de 30 mg/kg/j, en association avec des nébulisations de colistiméthate sodique (Colimycine®) à la posologie d'une ou deux ampoules d'1 million d'UI, 2 à 3 fois par jour, pendant 3 à 6 mois.

La plupart des équipes françaises utilisent un autre protocole, il consiste en l'utilisation durant 2 à 3 semaines, d'une bêta-lactamine et d'un aminoside. La bêta-lactamine utilisée sera la ceftazidime (Fortum® ou Fortumset®), 100 à 200mg/kg/j chez les enfants et nourrissons, en perfusion continue. La ceftazidime présente une bonne tolérance, malgré quelques effets indésirables possibles: allergies, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, douleur au point d'injection.

L'aminoside retenu sera la tobramycine administrée en une dose unique quotidienne, tout en surveillant les concentrations résiduelles, afin de diminuer la toxicité rénale et auditive, favorisées par des doses élevées et des traitements de longue durée. Il sera également conseillé de surveiller la fonction rénale avant d'instaurer le traitement par aminoside.

Suite à cette antibiothérapie, on pourra prescrire des aérosols de tobramycine (TOBI®) durant 6 mois. La posologie classiquement utilisée sera d'une ampoule deux fois par jour en nébulisation. Il existe depuis peu une nouvelle présentation du TOBI®, il s'agit du Podhaler. C'est une forme en poudre, répartie dans des gélules dosées à 28mg. Il sera recommandé de prendre 4 gélules deux fois par jour. Même si le passage systémique reste moindre qu'avec la voie IV ou IM, des problèmes d'acouphènes peuvent tout de même survenir.

D'autres bêta-lactamines sont utilisables, il s'agit de la ticarcilline (Ticarpen®, ou Claventin® si associée à l'acide clavulanique), une carboxypénicilline ; la pipéracilline + tazobactam (Tazocilline®), une uréïdopénicilline ; ou dans le groupe des pénèmes : le méropénème (Méronem®) et l'imipénème (Tiénam®)

a-4-2-Traitement de l'infection chronique :

L'infection chronique est définie arbitrairement par au moins 3 ECBC successivement positifs à au moins un mois d'intervalle et l'existence de plus de deux arcs de précipitines antipyocyaniques .

Le traitement aura pour but d'éviter l'apparition de souches multi-résistantes, d'espacer les épisodes d'exacerbation et de ralentir la dégradation de l'état respiratoire et réduire l'inoculum bactérien. Il sera pour cela recommandé d'utiliser une bithérapie associant une bêta-lactamine à un aminoside en IV, pour une durée de 14 jours minimum. Il s'agit généralement d'une stratégie thérapeutique à long terme, nécessitant parfois des cures répétées et rapprochées. Dans le cas de cures rapprochées, il peut parfois être utile de poser une chambre à cathéter (ou Port-a-cath®).

Pour espacer les cures, on met parfois en place, à partir de l'âge de 6 ans, des nébulisations de tobramycine (TOBI®) de 28 jours suivies de 28 jours d'arrêt et ce pendant un an. La posologie sera alors de 300mg matin et soir. L'avantage des nébulisations sera d'obtenir des concentrations en antibiotiques au niveau pulmonaire jusqu'à 10 fois supérieures à la CMI tout en diminuant les effets systémiques et donc toxiques. Cependant il conviendra de toujours évaluer les fonctions rénale et auditive avant de débiter le traitement, d'autant plus si un traitement parentéral a été effectué au préalable. De plus, il sera préférable de vérifier l'observance du traitement ainsi que son efficacité avant de l'instaurer sur une longue période.

L'impossibilité d'éradiquer PA dans certains cas peut être due à plusieurs facteurs. En effet, la modification du pH ou l'association à des bêta-lactamines peut diminuer voire annuler l'activité des aminosides, d'où un risque de sélection de souches résistantes. L'augmentation de l'inoculum bactérien ainsi que l'apparition de souches mucoïdes, peut augmenter la CMI de l'antibiotique même si la sensibilité in-vitro ne paraît pas diminuée, rendant ainsi l'éradication de *Pseudomonas aeruginosa* encore plus incertaine.

Cependant, l'absence d'éradication de la bactérie ne rime pas forcément avec absence d'amélioration de l'état clinique. On remarque néanmoins que l'amélioration de la fonction respiratoire reste généralement de plus courte durée.

Dans le cas où l'état clinique ne s'améliore pas malgré une antibiothérapie bien conduite, il sera recommandé d'effectuer une deuxième antibiothérapie en association.

a-4-3-Traitement de fond :

Un traitement antibiotique au long cours, de l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* par macrolides, et principalement l'azithromycine (Zithromax®), semblerait diminuer les exacerbations et la détérioration de l'état respiratoire. Cela serait dû à deux actions de l'azithromycine : une action antibiotique et une action anti-inflammatoire. La posologie est, dans ce cas précis, de 250mg (pour un poids inférieur à 40kg) à 500mg (pour un poids supérieur à 40kg) un jour sur deux. Il est néanmoins important de surveiller le risque d'apparition de résistances au sein des souches de *Staphylococcus aureus*.

L'utilisation de l'antibiothérapie inhalée chez les patients ayant une colonisation chronique à PA répond au double objectif de préserver la fonction respiratoire et de réduire les exacerbations. Avant 2010 les possibilités d'antibiothérapie inhalée anti-PA étaient limitées à deux classes d'antibiotiques : les polymyxines (colistine) et aminosides (en particulier la tobramycine). Plus récemment l'azitromycine inhalée a été mise à disposition pour les patients mucoviscidosiques .

L'antibiothérapie inhalée constitue actuellement l'un des traitements majeurs dans la mucoviscidose. A titre d'exemple, entre 2009 et 2012, la prévalence de l'utilisation de l'azitromycine inhalée est passée de 4% à 39% et celle de la tobramycine inhalée entre 69% et 71% chez des patients mucoviscidosiques recevant des antibiotiques inhalés aux Etats-unis.

En 1999, Ramsey et coll , dans une étude prospective randomisée ayant inclus 520 patients, observent une augmentation du VEMS de 10 % sous Tobi® (tobramycine inhalée 300 mg/5 mL de formulation spéciale sans conservateur), à la posologie de 300 mg deux fois par jour quatre semaines sur huit au terme de 20 semaines. Ces résultats encourageants se traduisent aussi par une diminution de l'antibiothérapie parentérale et du nombre d'hospitalisation pour exacerbation. La molécule est disponible en France depuis novembre 2000. Actuellement, la tobramycine représente le seul antibiotique officiellement enregistré à l'usage de nébulisation, commercialisé sous le nom de Tobi® (Laboratoires Chiron, Paris, France) [149].

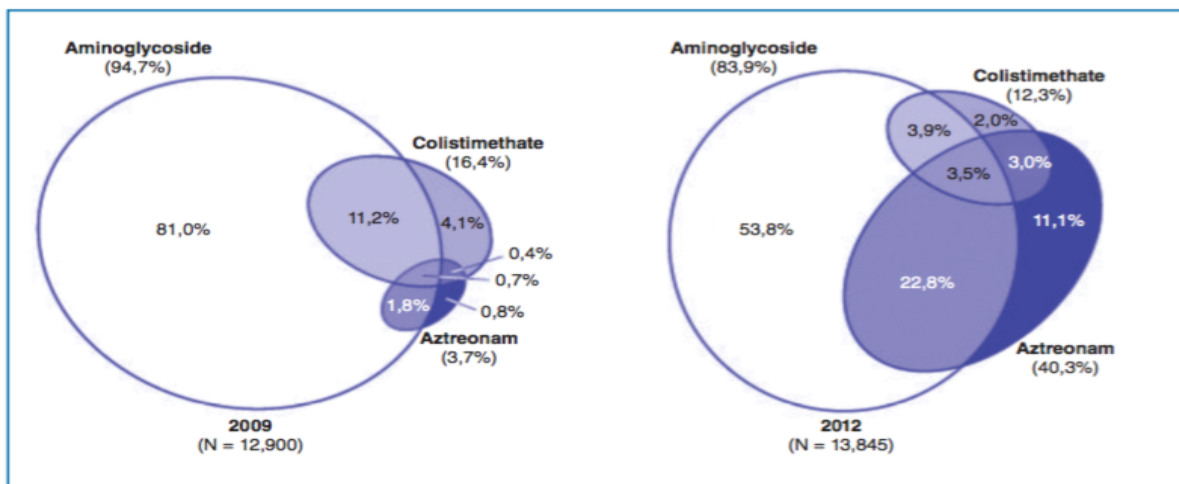


Figure 60 : Prévalence annuelle de l'utilisation de trois classes d'antibiotiques inhalés chez des patients recevant des antibiotiques inhalés du registre américain de la mucoviscidose

Prévalence des antibiotiques inhalés en 2009 (à gauche) et 2012 (à droite). Les zones en ellipses qui se chevauchent indiquent les patients qui reçoivent plus d'une classe d'antibiotiques inhalés d'après CFF

Le débat porte essentiellement sur le rythme de réalisation des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse, à savoir, cures systématiques séquentielles (15 jours de bithérapie, 3 ou 4 fois par an) préconisées par l'école danoise ou cures à la demande en fonction de la dégradation des critères cliniques et fonctionnels définissant les exacerbations aiguës. Ces deux pratiques ont fait la preuve d'un gain significatif en terme de résultats fonctionnels et de durée de survie. L'étude récente d'Elborn et al évalue 60 patients sur 3 ans dans une étude randomisée (cures systématiques contre à la demande) sur des signes cliniques d'exacerbations. Elle ne montre pas de différence significative sur l'évolution de la fonction respiratoire entre les deux groupes bien qu'il existe une tendance à une moindre dégradation dans le groupe traité systématiquement. Il est à noter que le nombre de cures par an (3,2 cures/an en moyenne pour le groupe à la demande contre 4,2 pour le groupe systématique) n'était pas très différent entre les deux attitudes. Deux points paraissent importants si les cures sont faites à la demande: traiter sur des critères d'exacerbation minime, en particulier une diminution de la fonction respiratoire détectée sur les EFR répétées à chaque consultation, faire au moins 2 sinon 3 cures par an [149].

Lorsque l'état du patient s'aggrave ou que l'efficacité de la cure intraveineuse est moyenne, un traitement per OS par ciprofloxacine au décours peut être utile pendant 15 jours, associé à des aérosols de colistine ou de tobramycine .

Ces résultats sont sujets à caution du fait de la comparaison historique et de l'absence de randomisation.

Les quinolones, notamment la ciprofloxacine, seuls antibiotiques antipyocyaniques utilisables per OS, sont utilisés couramment chez l'enfant. L'incidence des arthropathies chroniques serait de 2 %, et celle des formes intermittentes de 10 %. Des études récentes montrent leur efficacité dans l'infection à PA mais aussi leur innocuité articulaire en IRM au bout de 14 jours de traitement et 3 mois après son arrêt . Elles sont habituellement utilisées en cas de résistance aux autres antibiotiques ou en association au cours des exacerbations, en relais d'une cure intra-veineuse, lorsqu'il existe des difficultés d'abord veineux. Cependant, certaines équipes les utilisent de première intention, notamment dans le traitement de la primo-colonisation à PA. De principe, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée seule, au risque de l'apparition rapide de résistances ; on peut l'associer a des aérosols de colistine [149].

Tableau XXI: Principaux ATB utilisés par voie orale dans l'infection à PA

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	>

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
Ticarilline (± 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	>

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

a-5-Traitements des infections respiratoires dues à d'autres germes :

a-5-1-Traitement de l'infection à *Burkholderia cepacia* [153] :

Cette bactérie a la particularité de présenter des résistances naturelles à de nombreux antibiotiques normalement efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa* : les carboxypénicillines (Ticarcline : Ticarpen®/Claventin®), les aminosides (Amikacine : Amiklin® ; Tobramycine : Tobi®/Nebcine® ; Gentamicine : Gentalline®, Netilmicine : Netromicine®...), la colistine (Colymycine®).

Les antibiotiques utilisables, pour lesquels *Burkholderia cepacia* est généralement sensible sont :

- β -lactamines : pipéracilline (+/- tazobactam) : Piperilline® ou Tazocilline® ; Ceftazidime (Fortum®) ; méropénème (Meronem®)
- Fluoroquinolones : Ciprofloxacine (Ciflox®)
- Autres : Cotrimoxazole (Bactrim®), Minocycline (Minolis®, Mestacine®, Mynocine®)

L'utilisation d'une association de trois antibiotiques in vitro (Méropénème + Rifampicine + Ciprofloxacine ou Méropénème + Rifampicine + Tobramycine) a montré des résultats intéressants .

a-5-2-Traitement de l'infection par les agents fongiques [154] :

Un autre pathogène peut être fréquemment retrouvé, il s'agit d'***Aspergillus fumigatus***, il s'agit d'un champignon ubiquitaire. Dans le cas des patients atteints de mucoviscidose, on retrouve le même problème qu'avec PA, à savoir une colonisation des voies respiratoires plus facile que chez les patients sains, surtout après une antibiothérapie à large spectre ; pouvant évoluer vers l'ABPA. Cette ABPA pourra avoir comme signes ceux d'un asthme, accompagnés d'une dégradation de l'état respiratoire et une possible augmentation des taux d'immunoglobulines IgE totales et spécifiques, ces signes étant ceux de la réaction immunoallergique face à la présence d'*Aspergillus fumigatus*. On estime entre 5 et 10% la prévalence d'*Aspergillus fumigatus* chez les patients atteints de mucoviscidose, cependant, la présence de ces champignons n'a pas forcément de conséquences cliniques.

Dans le cas d'une ABPA avec signes cliniques, il sera possible de traiter l'aspergillose par un antifongique, par exemple itraconazole (Sporanox®) ou voriconazole (VFend®).

b- La kinésithérapie [91]:

b-1- Rôle de la kinésithérapie :

Dans la mucoviscidose, l'épaississement et la viscosité des sécrétions rend leur élimination naturelle difficile voire impossible, d'autant plus que l'activité des cils de l'arbre pulmonaire est diminuée.

La kinésithérapie est fortement recommandée et fait partie intégrante du traitement . Elle a pour but de compenser la diminution d'activité ciliaire et donc d'augmenter la clairance. Cela aura pour but d'éviter la stase des sécrétions et ainsi de désencombrer le plus profondément possible, pour diminuer l'obstruction bronchique.

En diminuant l'obstruction et la stase des sécrétions, on s'attend à une diminution des épisodes infectieux et à l'amélioration, même temporaire, de la fonction respiratoire.

Il existe plusieurs techniques de kinésithérapie respiratoire ce qui nécessite une formation spécifique. La méthode de référence reste l'accélération du flux respiratoire, qu'on adaptera à l'âge du patient. D'abord passive chez le nourrisson, puis active chez l'enfant jusqu'à devenir des techniques d'auto-drainage chez l'adolescent et l'adulte.

La kinésithérapie respiratoire doit être mise en place dès le dépistage de la maladie, même en cas de forme paucisymptomatique.

b-2- Techniques de kinésithérapie

A. Désobstruction des voies aériennes supérieures

Avant toute séance de kinésithérapie il sera essentiel de pratiquer une désobstruction des voies aériennes supérieures. On utilisera chez le nourrisson et le très jeune enfant du sérum physiologique, au-delà l'enfant devra apprendre à réaliser un mouchage correct avant chaque séance, en utilisant ou non du sérum physiologique.

B. Augmentation du flux expiratoire :

Pour commencer, il est important de faire un bref rappel sur la toux lors des séances de kinésithérapie respiratoire. Il s'agit d'un mécanisme naturel pour éliminer les sécrétions. Il s'agit donc d'un complément indispensable des techniques de désencombrement. Cependant il faut bien faire la différence entre la toux spontanée déclenchée par l'arrivée des sécrétions qui doit être respectée et les quintes de toux, à éviter. En effet, les quintes de toux ne sont pas productives et ont tendance à fatiguer le patient.

L'augmentation du flux expiratoire est la méthode la plus pratiquée. Elle comporte trois séquences distinctes, la première correspond à une série d'expirations profondes, lentes et prolongées (bas débit et haut volume), qui permet de mobiliser les sécrétions distales. La seconde séquence correspond à une série d'expirations rapides et brèves réalisées à haut volume pulmonaire, pour mobiliser les sécrétions des bronches moyennes. L'ensemble de ces sécrétions sera ensuite éliminé avec ou sans toux. Après ces deux séquences, on fera faire au patient des exercices de ventilation pour lui permettre de récupérer. Cet ensemble forme un cycle qui pourra être répété plusieurs fois lors de la séance.

Bien entendu chez le nourrisson, la manœuvre sera légèrement différente, car il s'agira là d'une technique passive pour le patient. Le kinésithérapeute, avec une main sur le thorax réalisera soit une pression modérée et ample pour mobiliser les sécrétions distales, soit une pression plus forte et rapide pour mobiliser les sécrétions des bronches moyennes. Il s'aidera de la deuxième main, au niveau de l'abdomen, en imprimant un mouvement au diaphragme via les viscères abdominaux.

Dès que l'enfant devient capable de coopération, la technique devient active-aidée. L'enfant participe en réalisant des expirations avec contraction des abdominaux. L'adaptation sous forme de jeu peut être un bon moyen pour impliquer au maximum l'enfant et l'éduquer à expirer comme il faut. Par exemple : souffler sur une bougie sans l'éteindre, faire de la buée sur une vitre...

Les quelques limites à l'efficacité de la séance sont une atteinte sévère, donc une difficulté à augmenter le débit expiratoire ; une fatigue ou fonte musculaire, ainsi qu'un refus de coopération de la part du patient .

b-3-RYTHME DES SEANCES:

Les séances de kinésithérapie respiratoire doivent commencer dès le diagnostic de la maladie, même si les signes respiratoires paraissent mineurs. La fréquence des séances est variable. Pour les sujets peu encombrés et stables, une séance par jour suffit. Si l'encombrement bronchique est plus important et si la première séance ne suffit pas pour un désencombrement satisfaisant, il est nécessaire d'en pratiquer une seconde. La durée de la séance dépend du degré d'encombrement et de l'état de fatigue du patient. En général, elle dure entre 15 et 20 minutes [155] .

c- Les broncho-dilatateurs [91]:

Ils seront utilisés pour limiter la gêne respiratoire due en partie à une hyper-réactivité bronchique, facilement présente chez les patients atteints de mucoviscidose.

Deux familles de bronchodilatateurs sont disponibles: les bêta-2-mimétiques et les anticholinergiques.

c-1. Les β 2-mimétiques :

On peut séparer les différents médicaments en deux classes dans cette famille : les β 2-mimétiques de courte durée d'action et les β 2-mimétiques de longue durée d'action.

- β 2-mimétiques de courte durée d'action, comme la Ventoline®/Airomir® (salbutamol) ou le Bricanyl®(Terbutaline), auront généralement un effet rapide mais non rémanent.

- β 2-mimétiques de longue durée d'action, comme le Servent® (Salmétérol) et le Foradil®(Formotérol), qui auront un délai d'action un peu plus long mais plus rémanent.

Tous les β 2-mimétiques pourront avoir des effets indésirables, mais ils sont généralement mineurs au vu de la faible quantité délivrée et de la voie utilisée. Les effets secondaires les plus courants seront les tremblements des extrémités, les palpitations et parfois une toux due au gaz propulseur.

c-2. Les anti-cholinergiques [91]:

Ils ne sont généralement pas utilisés en première intention car ils présentent une moins bonne tolérance par rapport aux β 2-mimétiques. Il s'agira de l'Atrovent® (ipratropium) ou du Spiriva® (tiotropium)

Parmi les effets indésirables notables on pourra parfois observer une sécheresse buccale, une diminution locale des sécrétions, y compris bronchiques, ce qui peut avoir un effet néfaste sur des sécrétions déjà épaisses et visqueuses.

c-3-Indications [156] :

Trois situations cliniques de la mucoviscidose peuvent justifier l'utilisation de bronchodilatateurs :

- lors d'exacerbations aiguës, les bronchodilatateurs de courte durée d'action améliorent clairement l'état clinique et le confort du patient ;
- en période stable, les β 2-mimétiques de longue durée d'action peuvent être utilisés au long cours, car ils permettent un effet constant et prolongé, selon la symptomatologie du patient, avec une surveillance régulière des fonctions respiratoires. Seul le salmétérol a pour l'instant été évalué et présente des effets cliniques intéressants. Les effets à long terme sur le plan des paramètres fonctionnels ont, pour l'instant, été très peu étudiés et restent généralement variables en fonction des patients.
- avant une séance de kinésithérapie respiratoire, le drainage bronchique peut être facilité par une nébulisation de β 2-mimétique de courte durée d'action .

d- La corticothérapie systémique [157,158]:

Compte tenu de la place de l'inflammation dans la physiopathologie de la mucoviscidose, il semblerait logique que la corticothérapie joue une place de choix dans la stratégie thérapeutique.

Les essais thérapeutiques de corticothérapie prolongée par voie orale à fortes doses (1 et 2 mg/kg, 1 jour sur 2) dans une population pédiatrique ont montré une amélioration des paramètres respiratoires. Cependant, les effets secondaires sont importants avec retentissement sur la croissance, risques de développement de cataracte et de diabète, des lésions osseuses avec ostéopénie et risque de favoriser la colonisation à PA .

En dehors de l'ABPA, pour laquelle un traitement corticoïde représente un élément essentiel de la stratégie thérapeutique, une corticothérapie par voie orale pendant une période courte peut être proposée dans certaines situations d'exacerbation de la maladie avec décompensation de la fonction respiratoire. Cette prescription doit être faite sous surveillance étroite du malade, en étant vigilant en particulier sur le risque de décompensation d'un diabète.

e-La corticothérapie inhalée [159,160]:

La corticothérapie par voie inhalée représente certainement une orientation thérapeutique intéressante. Plusieurs études ont cherché à documenter l'efficacité du dipropionate de beclométasone, du budésonide, et du propionate de fluticasone dans la prise en charge des enfants présentant une mucoviscidose. Les résultats rapportés à ce jour indiquent que la corticothérapie inhalée à dose modérée (1500 microgrammes de dipropionate de beclométasone et 400 microgrammes de propionate de fluticasone) donnée sur des périodes courtes ne semble pas modifier la fonction pulmonaire des patients . Des études sont en cours pour une évaluation de ces traitements à doses plus élevées et sur des périodes plus prolongées.

f- Les agents mucolytiques :

Les mucomodificateurs, rendant le mucus plus fluide , car les sécrétions bronchiques sont très sèches et très visqueuses chez les patients mucoviscidosiques , facilitant ainsi son évacuation lors du drainage bronchique .

- La rhDNase ou dornase alfa : PULMOZYME est le premier médicament spécifique de la mucoviscidose. La rhDNase est une enzyme (désoxyribonucléase recombinante humaine), obtenue par génie génétique. La rhDNase est similaire à l'enzyme humaine endogène qui

hydrolyse l'ADN extracellulaire. Cette molécule va donc cliver l'ADN libéré en grande quantité par les polynucléaires et les macrophages présents dans les sécrétions bronchiques. Ceci permet donc de diminuer la viscosité du mucus [161].

PULMOZYME® est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle. Il s'administre par l'intermédiaire d'un nébuliseur pneumatique ou à membrane vibrante. Ce médicament doit être conservé entre +2 et +8 °C. La posologie est de 2,5 mg, soit une ampoule par jour au long cours. Pour les patients âgés de 21 ans et plus, on peut augmenter la posologie à une ampoule deux fois par jour [162].

- Le sérum salé hypertonique :

Le sérum salé hypertonique améliore les caractéristiques rhéologiques du mucus par deux phénomènes : soit par un effet osmotique, soit par un effet sur la structure moléculaire du mucus. Il augmente également la clairance mucociliaire [161].

Les solutions hypotoniques sont à proscrire car irritantes. L'utilisation de nébulisations de sérum salé hypertonique a été proposée comme alternative aux mucofluidifiants. Des études préliminaires montrent qu'ils peuvent à court terme améliorer la fonction respiratoire . Des pertes hydriques et sodées importantes doivent être compensées par un apport d'eau et de sel suffisant [163].

- La N-acétylcystéine :

La N-acétylcystéine (MUCOMYST®) est un mucolytique qui permet de fluidifier les sécrétions bronchiques, facilitant ainsi l'expectoration , elle agit par rupture des ponts disulfures des mucoprotéines (y compris les mucines). Son efficacité est variable, plus importante semble-t-il par voie inhalée que par voie orale, mais aucune preuve de leur efficacité n'a été faite dans la mucoviscidose. Ce mucomodificateur classique est susceptible de déclencher des bronchospasmes du fait de leur osmolarité ou de leur pH. Il a été retiré récemment l'autorisation de mise sur le marché pour son utilisation en inhalation [149].

g- Les anti- inflammatoires :

Les seules données dans la littérature concernent l'utilisation de l'ibuprofène [164]. Les résultats obtenus dans une cohorte de 85 patients sur 4 ans indiquent un bénéfice sur le déclin du VEMS chez les enfants de moins de 12 ans, mais l'effet bénéfique n'était plus retrouvé chez les enfants plus âgés. La comparaison des groupes recevant l'ibuprofène ou le placebo ne montrait pas de différence en terme de colonisation par PA. Dans une étude récente sur l'utilisation des anti-inflammatoires dans la mucoviscidose dans un échantillon de 9 363 patients, il est apparu que la prescription d'ibuprofène était bien moindre que celle des autres anti-inflammatoires. La raison formulée par les médecins était la crainte d'effets secondaires [165]. La dernière parution du groupe Cochrane sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la mucoviscidose conclut que, s'il existe des données préliminaires suggérant que ces molécules puissent ralentir une détérioration de la fonction pulmonaire chez les patients présentant une forme modérée de la maladie, on ne peut à l'heure actuelle recommander leur utilisation en pratique quotidienne [166].

h-L'oxygénothérapie :

Une seule étude contrôlée a été menée dans cette indication[167]. Il s'agit d'une étude randomisée air/oxygène menée sur 1 an chez 28 enfants dont la PaO₂, à l'entrée était en moyenne de 60 mm de Hg. Cette étude n'a pas pu démontrer d'amélioration de la survie, de la fréquence des hospitalisations ou de l'état nutritionnel. En revanche, il existait une amélioration de la qualité de vie dans le groupe sous oxygène. Il faut souligner que la durée moyenne d'oxygénothérapie (7 h) dans le groupe sous oxygène était courte. Par contre, d'autres études ont montré que l'OLD améliorait la qualité du sommeil et diminuait les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires sans provoquer d'hypercapnie [168].

i-La ventilation non invasive [149] :

De nouvelles techniques de ventilation non invasive au masque nasal se sont développées au cours des dernières années. Elles ont été utilisées avec succès au cours de la mucoviscidose, notamment chez les sujets en attente de transplantation pulmonaire .

Elles ont permis :

- sur une courte durée, de traiter efficacement des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë ;
- sur une longue durée, en particulier pour la ventilation nocturne, d'améliorer la qualité du sommeil et la qualité de vie pendant la journée,
- pendant les séances de drainage bronchique, d'améliorer la qualité du drainage lui-même, de diminuer les désaturations en oxygène pendant et après le drainage et de diminuer la fatigue des muscles respiratoires .

Mais il n'y a pas d'études qui permettent d'évaluer leur impact sur la survie.

Les indications n'en sont pas parfaitement codifiées. Le plus souvent, la ventilation est discutée quand il existe une hypercapnie permanente, plus ou moins associée à des signes cliniques de mauvaise tolérance et qu'une transplantation se discute à moyen terme. Des indications plus précoces ont été proposées mais aucun travail n'a permis d'évaluer leur intérêt coût/efficacité.

j-La transplantation pulmonaire :

La transplantation pulmonaire ne date que de quelques années et est de plus en plus fréquemment pratiquée. Les facteurs limitant étant le nombre de dons d'organes et la compatibilité donneur/receveur.

Elle peut être proposée dans certains cas et représenter la proposition ultime en cas d'insuffisance respiratoire chronique sévère et surtout irréversible .

Les résultats suite à la transplantation sont en progression, la survie à un an est même meilleure dans la mucoviscidose que dans d'autres indications. Le registre international de la mucoviscidose estime à 81% la survie à 1 an, 64% la survie à 3 ans, 49% à 5 ans et 20% à 10 ans. L'amélioration des conditions de vie après la greffe est généralement importante. On observe bien souvent une reprise de poids et de l'activité, avec un VEMS avoisinant les 70 - 80%. L'intérêt de la greffe chez l'adulte a donc été amplement prouvé, cependant l'intérêt de la transplantation chez l'enfant reste encore à confirmer [91].

7-2-Traitements à visée digestive :

La prise en charge de l'atteinte digestive est indispensable dans le traitement de la mucoviscidose. En effet, elle a un impact sur la dénutrition ce qui influencera l'état respiratoire. Elle est donc indissociable des autres traitements et doit être adaptée à chaque patient et à chaque situation nouvelle. Elle doit être particulièrement vigilante dans toute situation à risque nutritionnel : les périodes de croissance rapide, à savoir les premiers mois de vie et la période pubertaire, lors des exacerbations infectieuses, lors d'un diabète avéré ... Des consultations régulières seront nécessaires et un appel à un diététicien sera très essentiel .

Les modalités de la prise en charge nutritionnelle des enfants atteints de mucoviscidose ont fait l'objet de recommandations d'un comité international de consensus, confirmant celle du comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie.

Le dysfonctionnement ou l'absence de CFTR au niveau du pancréas, a pour conséquence la production d'un suc pancréatique plus épais et visqueux, d'où une obstruction du canal pancréatique. L'intérêt des traitements sera de compenser le déficit en enzymes pancréatiques afin de permettre la dégradation des graisses, des sucres et protéines complexes en éléments simples assimilables par l'organisme.

a-Les extraits pancréatiques :

L'instauration des extraits pancréatiques a révolutionné la vie des patients autrefois soumis à des régimes pauvres en graisses, très mal tolérés.

L'administration, par voie orale, d'extraits pancréatiques permet de traiter l'insuffisance pancréatique exocrine. Ceux-ci se présentent sous forme de microsphères contenus dans des gélules, avec un enrobage gastro-résistant pour éviter l'inactivation par l'acidité gastrique. Les extraits apportent les enzymes nécessaires à la digestion : lipase, protéase ou encore amylase. Pour objectiver l'efficacité des extraits pancréatiques, il faut s'assurer de l'absence de diarrhées graisseuses et de douleurs abdominales, parallèlement au maintien d'une bonne croissance chez l'enfant [61].

Les gélules sont administrées au début du repas [61]. La posologie des extraits pancréatiques est exprimée en Unité Lipase (UL) qui correspond à l'activité lipolytique. Elle

est adaptée à la teneur en lipides des repas, au degré d'insuffisance pancréatique et à la tolérance clinique [110].

Chez le nourrisson, la posologie varie entre 2000 et 4000 UL/120mL de lait ; les microsphères doivent être extraites de la gélule et mélangées à de l'eau ou à une boisson acide telle que du jus d'orange. Chez l'enfant de moins de 4 ans, la dose initiale est de 1000 à 3000 UL/kg/repas et de 500 UL/kg/repas pour les enfants de plus de 4 ans. Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 10 000 UL/kg/j, avec un maximum de 250 000 UL/j [61]. L'efficacité du traitement enzymatique substitutif est optimale au bout de 2 à 3 mois d'utilisation quotidienne. L'administration de quantité excessive d'enzymes gastro-protégées (supérieures à 6000 UL/kg/repas) peut être responsable d'une colopathie fibrosante qui se manifeste par des signes d'obstruction intestinale distale et des rectorragies [118].

La surveillance reposera sur la tolérance clinique, la bonne croissance staturopondérale plus que sur le coefficient d'absorption des graisses (qui doit rester supérieur à 85-90%).

Si l'insuffisance pancréatique exocrine n'est pas contrôlée malgré une bonne observance, il sera prescrit un traitement adjuvant. Son but est de diminuer l'acidité gastrique gênante pour l'action des enzymes pancréatiques dégradées dans l'estomac, malgré l'enveloppe gastro-protéctrice. On a recours soit aux antisécrétoires, soit aux inhibiteurs de la pompe à protons [118].

Tableau XXII : Spécialités utilisées pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine en France [61]

Nom commercial	Gastro-protégé	Présentation	Activité enzymatique (Unités Ph Eur)		
			Lipolytique	Protéolytique	Amylolytique
CREON® 12 000U	Oui	Gélule	12000	700	12000
CREON® 25 000 U	Oui	Gélule	25000	1000	18000
EUROBIOL® 25000 U	Oui	Gélule	25000	1250	22500
EUROBIOL® 12500 U	Non	Poudre	100000	57500	12500

b-Le régime alimentaire :

L'alimentation doit être libre, hypercalorique et normolipidique [169]. Les apports énergétiques doivent être légèrement supérieurs aux apports journaliers recommandés (100 à 110 %) pour maintenir un état nutritionnel satisfaisant. Afin d'atteindre ces objectifs, il faut privilégier des aliments riches en calories glucido-lipidiques [110].

Chez le nourrisson, l'allaitement au sein est encouragé. Il aurait un rôle protecteur vis-à-vis des infections pulmonaires, voire bénéfique sur la fonction respiratoire, et dans une étude récente il a été montré que l'allaitement exclusif d'une durée de moins de 2 mois assurait une meilleure croissance et un moindre risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* par rapport au lait 1^{er} âge, mais le bénéfice pondéral disparaît lorsqu'il est prolongé plus de 2 mois [170]. L'alternative est un lait 1^{er} âge. L'utilisation d'un lait avec hydrolysate de protéines est à réserver aux nouveau-nés avec un ileus méconial, en cas de dénutrition et bien sûr lors d'une intolérance aux protéines du lait de vache. L'enrichissement calorique peut se faire en concentrant jusqu'à 1–1,2 kcalories/mL (hydrates de carbone : 10–12 g/100 mL, lipides : 5 g/100 mL) soit une fraction du lait de mère, soit en préparant un petit biberon enrichi de lait sans protéines du lait de vache pour les nourrissons allaités soit le lait 1^{er} âge. La diversification alimentaire peut débuter entre 4–6 mois comme pour tout nourrisson. Il est important alors, au cours de séances d'éducation thérapeutique réalisées par une diététicienne, d'aider les parents à mieux connaître les spécificités diététiques liées à la maladie, les modalités d'adaptation des extraits pancréatiques et le bénéfice d'une attitude positive encourageante. Cela évitera une anxiété parentale excessive autour des repas. Le jeune enfant recevra 3 repas et 2 collations en privilégiant, selon ses goûts, les aliments caloriques [171].

L'adolescence est une période de grande vulnérabilité. Les besoins nutritionnels se majorent, d'une part, en raison de la puberté et de la croissance, mais aussi car l'état de santé a tendance à se dégrader (apparition de diabète, cirrhose, ostéoporose) alors que l'adolescent est émotionnellement plus fragile et recherche plus d'autonomie. L'adhésion aux soins peut poser de réels problèmes favorisant la dénutrition [171] .

c-Vitamines liposolubles [172]:

L'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une malabsorption des vitamines liposolubles : vitamines A, D, E et K . Les vitamines A et E jouent un rôle antioxydant majeur , ainsi leur déficit retentit sur l'immunité cellulaire et sur la trophicité des muqueuses et peut donc avoir un impact délétère sur l'atteinte respiratoire. Une carence en vitamine D participe à la déminéralisation osseuse. La vitamine K intervient dans le système de coagulation et dans le métabolisme osseux. Elle provient de deux origines : l'alimentation ou de la synthèse endogène grâce à la flore intestinale. Les carences en vitamine K sont rares, sauf en cas de saignements au cours de la première année de vie, auquel cas, on la prescrit à la posologie de 5 à 10 mg une fois par semaine. Une supplémentation peut s'avérer nécessaire à un âge plus avancé, du fait d'antibiothérapie prolongée qui détruit la flore intestinale . Les taux plasmatiques des vitamines liposolubles doivent être évalués au moins une fois par an. Ces carences vitaminiques étant très précoces, il faut pallier leur déficit dès le diagnostic de la maladie, sans attendre la survenue d'une IPE. Les compléments se présentent sous la forme de complexes poly-vitaminiques solubles . Ils sont administrés à double dose de la posologie usuelle. Il est impératif de prendre les vitamines liposolubles en même temps que les extraits pancréatiques pour permettre leur absorption.

Les vitamines hydrosolubles B12 et C sont normalement et correctement absorbées et ne sont pas en déficit , sauf dans des cas pathologiques particuliers .

Tableau XXIII : Recommandations concernant les suppléments vitaminiques au cours de la mucoviscidose en France [172]

Vitamines	Posologie en prévention	Spécialités remboursées dans la mucoviscidose	Dosage de la forme pharmaceutique
A	5000 à 10 000 UI/j	A 313®	Capsule à 50 000 UI
D	400 à 1 000 UI/j	STEROXYL® UVESTEROL D® ZYMA D®	Goutte à 400 UI Dose à 1000 UI Goutte à 300 UI
E	50 à 400 UI/j	TOCO 500® DERMORELLE®	Capsule à 500 mg Capsule à 200 mg
K	Au cours de la 1 ^{ère} année de vie ou lors d'antibiothérapie prolongée : 5 à 10 mg une fois/semaine	Vitamine K1 ROCHE®	Ampoule à 2 et 10 mg
A, D, E, K	2 mL/j	Aucune spécialité multivitamines n'est remboursée UVESTEROL ADEC®	
Vitamines hydrosolubles	Aucune supplémentation nécessaire si alimentation normale		

d-L'assistance nutritionnelle :

Les indications d'une intervention nutritionnelle reposent sur une baisse du poids pour la taille pour l'enfant jusqu'à 2 ans, puis jusqu'à l'âge adulte sur un infléchissement de l'IMC en percentile ou du z-score, et à l'âge adulte sur une baisse de l'IMC, avec les seuils de dénutrition standards. L'intervention nutritionnelle se conçoit dans la situation où la dégradation de l'état nutritionnel est rapportée à une carence d'apport, après avoir éliminé les autres étiologies, car chez les patients atteints de mucoviscidose cela peut avoir de lourdes conséquences sur la fonction respiratoire entre autres [171].

Dès lors que le rapport poids/taille passe en dessous de 90% du rapport poids/taille idéal ou en cas de besoins accrus ; et si le sujet a une difficulté à augmenter suffisamment ses apports ; surtout lors des périodes d'inappétence que constituent les exacerbations infectieuses ; il sera discuté d'une prise en charge nutritionnelle .

Il existe pour cela des préparations hypercaloriques, généralement appelées suppléments nutritionnels oraux. Ils sont enrichis en protéines, oligoéléments, lipides, vitamines et apportent une quantité élevée de calories. Ils sont à prendre en dehors des repas et ne doivent en aucun cas se substituer aux repas .

Le recours à la nutrition parentérale est très rare et est indiquée chez des malades ayant un syndrome de grêle court, une pancréatite ou des suites opératoires de chirurgie digestive. Elle permet une reprise de la synthèse protéique et une réduction du catabolisme azoté. Ceci se traduit par une reprise du poids associée à l'amélioration de la composition corporelle, avec notamment facilitation à la kinésithérapie respiratoire [171] .

e-Minéraux, oligo-éléments, acides gras :

Durant les périodes estivales, du fait de l'hypersudation, les patients mucoviscidosiques ont des besoins en eau et en sodium plus importants. Une vigilance particulière doit être apportée pour éviter les déshydratations aiguës qui peuvent survenir. On peut utiliser chez le tout-petit la formule en ampoules de solution de chlorure de sodium, puis les sachets de sel. Le sodium peut être donné sous forme de gélules chez le grand enfant.

En ce qui concerne les oligo-éléments (fer, zinc, sélénium, magnésium), une supplémentation est nécessaire lorsque la carence est confirmée car elle peut perturber la lutte contre les infections .

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

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

Tableau XXIV: Recommandations diététiques pour le nourrisson atteint de mucoviscidose

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-Prokinétiques :

Le dompéridone, le métoclopramide et la cisapride sont des molécules utilisées dans la prise en charge des symptômes liés au RGO afin de limiter ses effets néfastes sur la fonction respiratoire .

g-Anti-acides :

La prise en charge thérapeutique du RGO se fait au moyen d'IPP tels que l'oméprazole ou le rabéprazole. Le traitement est prescrit pour 6 à 8 semaines, mais est le plus souvent prolongé du fait de nombreuses rechutes.

Les mesures hygiéno-diététiques classiques sont prodiguées et indispensables chez le grand enfant : surélever le lit, éviter les boissons gazeuses, le port de vêtements trop serrés et la position allongée juste après le repas .

h-Acides biliaires :

Pour traiter l'atteinte hépatobiliaire, on utilise un acide biliaire hydrophile : l'acide urodésoxycholique . Il augmente le flux biliaire et fluidifie la bile. Cette substance possède des propriétés cytoprotectrices vis-à-vis de l'hépatocyte. Le traitement par l'acide

urodésoxycholique doit débiter dès les premières manifestations d'atteintes hépatiques, qu'ils s'agissent d'anomalies biologiques ou échographiques persistantes. La posologie efficace est de 20 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes. Il s'agit là de la dose efficace et élevée du fait probablement de la moins bonne absorption du médicament chez les patients atteints de mucoviscidose. Après quelques semaines de traitement, on observe une amélioration voire une normalisation biologique [176].

On retrouve cette substance dans deux médicaments en France, l'Ursolvan® et le Délursan®

7-3-Les autres traitements :

a-La supplémentation en chlorure de sodium :

La supplémentation sodée est recommandée, d'une part, chez le nourrisson, d'autant plus qu'il est allaité (apport total quotidien de base ≥ 4 mmol/kg/j), et sera majorée en cas de fièvre, de diarrhée, de climats chauds et, pour l'enfant plus grand, lors d'activités sportives intenses. Enfin, l'équilibre sodé chez un nouveau-né ayant subi une intervention sur un ileus méconial avec une stomie de dérivation relève d'une équipe spécialisée en gastroentérologie pédiatrique. En cas d'insuffisance cardiaque, d'atteinte rénale ou chez le patient présentant une cirrhose, la supplémentation sodée sera prudente afin d'éviter l'apparition d'œdèmes et d'ascite. Une surveillance de la natrémie et de la natriurèse peut aider à adapter la prescription [171].

b-La vaccination :

Le respect du calendrier vaccinal est essentiel et indispensable pour la prévention des risques d'infection.

Les vaccinations généralement recommandées pour les enfants sont :

BCG, diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae de type b, vaccin anti-pneumococcique 23 valences, hépatite B, rougeole, oreillons, rubéole et grippe.

Le vaccin antipneumococcique et antivarielle sont indiqués pour les patients sur liste de transplantation.

c-Prise en charge du diabète [175]:

Le diabète représente la conséquence de l'insuffisance pancréatique endocrine qui peut marquer l'évolution de la mucoviscidose .

La prise en charge thérapeutique a deux objectifs principaux: contrôler l'hyperglycémie pour réduire les complications aiguës et chroniques du diabète et maintenir un statut nutritionnel optimal .

Dans le cas de diabète avéré, on a recours à l'insuline. En effet, le diabète de la mucoviscidose étant insulinooprive, l'insulinothérapie est le traitement de première intention auquel on associe des conseils hygiéno-diététiques . Le choix de l'insuline, de la posologie et du schéma d'administration, relèvent du profil glycémique du patient. Le diabète peut être décompensé par l'infection respiratoire, la corticothérapie ou la nutrition entérale créant une insulino-résistance. Il faut alors passer à des schémas thérapeutiques différents ou à des doses plus élevées .

L'effet bénéfique de l'insuline au stade d'anomalies précoces de la tolérance au glucose a été démontré chez 22 enfants (quatre présentant une anomalie de la tolérance au glucose à la mesure continue du glucose, neuf une intolérance au glucose à l'HGPO, et neuf diabétiques avec et sans hyperglycémie à jeun). Après un an, le traitement par insuline (une injection sous-cutanée par jour à 0,2 U/kg/j) permettait une augmentation significative du VEMS de 8,8%, et une diminution significative de 42 % du nombre des exacerbations pulmonaires [176].

d-Traitements ORL :

Des traitements spécifiques seront envisagés en cas de polyposes naso-sinusiennes ou autres manifestations ORL .

Concernant nos patients : sur le plan thérapeutique :

La prise en charge respiratoire s'est basée sur l'antibiothérapie, qui a constitué la pierre angulaire du traitement, et qui a été prescrite selon différents schémas thérapeutiques et plusieurs modalités d'administration :

-Une antibiothérapie curative a été administrée à l'occasion de chaque poussée d'exacerbation broncho-pulmonaire avec recours aux principales classes d'antibiotiques figurant dans les tableaux ci-dessus , et décrites dans les recommandations .

-Nos patients colonisés par PA (53,4% des patients) ont reçu un traitement antibiotique anti-pyocyanique par voie parentérale, à base d'amikacine et de ceftazidime avec les posologies usuelles puis relayée par les quinolones anti-pyocyaniques (chez 18,6% des patients) avec un bon impact sur l'état respiratoire .

-L'antibiothérapie inhalée à base de colistine a été utilisée chez 5 cas seulement, associée à l'azithromycine chez 5 cas aussi .

-Un traitement anti-inflammatoire à base de corticothérapie inhalée a été prescrit dans 6 cas (13,9% des patients).

-La kinésithérapie respiratoire, prescrite dans tous les cas, a été réalisée uniquement chez 35 patients et ce de manière très irrégulière du fait de la difficultés d'accès aux soins .

La prise en charge digestive et nutritionnelle s'est basée sur :

-L'administration d'extraits pancréatiques dans 22 cas ayant une IPE (51,1% des patients),

-La supplémentation vitaminique et le régime hypercalorique prescrite respectivement chez 13 (30,2 % des patients) et 3 patients (6,9 % des patients).

-L'assistance nutritionnelle par une alimentation entérale à débit constant n'a pas été pratiquée.

-Par ailleurs, les patients ayant eu une choléstase (4,6%) ont été mis sous acide ursodésoxycholique.

Les autres traitements symptomatiques ont été prescrits au cas par cas .

Tableau XXV : Principales actions thérapeutiques dans les différentes séries :

Thérapeutiques	France (Enfants de 0 à 14 ans selon RFM de 2015) [79]	Tunisie (série de 33 cas) [83]	Maroc (notre série de 43 cas)	ALGERIE cohorte de l'Ouest Algérien de 19 cas [85]	Cohorte Maghrébine de Lyon : 25 patients [85]
Azithromycine	23,89%	*	11,6%	10,5%	8%
Corticothérapie	5,12%	*	13,9%	5,3%	56%
ATB inhalée	*	*	11,6%	47,4%	60%
Acide urso-désoxycolique	26%	9%	4,6%	21,1%	8%
Anti-acides	6,86%	*	En cas de RGO	26,3%	32%
EP	81,42%	82%	51,1%	94,7%	72%
Nutrition entérale	5,4%	45%	0	15,8%	8%
Vitamines Liposolubles	94,87%	54%	30,2%	100%	88%
Kinésithérapie respiratoire	Toujours de mise	*	81,4	100%	100%

* : Non précisé dans l'étude

Notre étude, multicentrique portant sur une quarantaine de patients, nous a permis, à la lumière de nos données recueillies ; de dégager certaines particularités de la mucoviscidose au Maroc :

-sa fréquence sous-estimée, la précocité de sa révélation contrastant avec le retard diagnostique : car seules les formes les plus sévères de la maladie sont diagnostiquées .

- la prédominance de l'atteinte respiratoire et sa sévérité : caractérisée par la haute prévalence et la précocité de l'infection chronique à pyocyaniques chez nos patients, et surtout les difficultés thérapeutiques vis-à-vis de son éradication, ses récurrences et la dégradation de la fonction respiratoire dont elle est responsable ; l'ensemble aboutissant à la conséquence majeure et irréversible : l'insuffisance respiratoire chronique ; ensuite vient l'atteinte digestive avec l'état de malnutrition qui l'accompagne et toutes ses conséquences sur la fonction respiratoire et la croissance de ces enfants . Tout cela expliquerait en grande partie les taux de morbi-mortalités importants .En effet la mortalité dans notre série demeure importante (18,6% de nos malades) par rapport aux pays où le dépistage de la maladie se fait à la naissance .

- Notons que notre série ne comporte aucun malade qui a été greffé. Cette option thérapeutique indiquée au stade terminal de l'insuffisance respiratoire devrait être développée dans notre pays, d'autant plus qu'elle garantit une meilleure survie à ce stade .

et enfin l'insuffisance thérapeutique : d'abord par la non disponibilité des médicaments au Maroc , ceux-ci sont importés majoritairement des pays étrangers : France , Etats-unis.... Et puis les difficultés socio-économiques : prix élevés des médicaments , traitements lourds et exigeants, hospitalisations répétées, kinésithérapie à domicile, aérosols, nébulisations , oxygénothérapie ...

Devant la gravité de la maladie et les difficultés thérapeutiques, un conseil génétique et un diagnostic anténatal devraient être proposés aux familles concernées. Enfin la caractérisation du spectre mutationnel au Maroc devrait faciliter le diagnostic anténatal de la mucoviscidose .

7-4- Futures thérapeutiques :

Les dysfonctionnements de la protéine CFTR conduisent aux manifestations cliniques de la maladie qui sont dominées par l'atteinte de l'appareil respiratoire et de la fonction exocrine du pancréas. Les traitements actuels de la maladie visent les effets secondaires des dysfonctionnements de la protéine CFTR . Ces traitements symptomatiques et une prise en charge standardisée dans des centres spécialisés ont permis une amélioration de la médiane de

survie qui est passée d'environ cinq ans dans les années 1960 à près de 40 ans pour un enfant qui naîtrait actuellement . Le développement de nouvelles thérapeutiques est clairement nécessaire pour améliorer la survie des patients et leur qualité de vie [32]:

a-La thérapie génique :

La thérapie génique a été envisagée dès l'identification du gène de la mucoviscidose en 1989. Son intérêt principal est de fonctionner indépendamment des mutations en cause sur le gène CFTR, contrairement aux thérapies de la protéine ciblant les mécanismes consécutifs à chaque mutation [177].

Le principe paraît simple: il s'agit d'insérer du complementary DNA (cDNA), produit par RT-PCR à partir d'ARN messenger de CFTR normal, dans le génome épithélial bronchique pour compenser la production déficiente de protéine CFTR efficace. Différents vecteurs peuvent être utilisés pour délivrer le gène CFTR dans les cellules épithéliales respiratoires. Les approches virales (adénovirus, virus AAV, rétrovirus), testées dès le début des années 1990, ont été des échecs, d'une part à cause d'une transduction peu efficace et, d'autre part, de réponse immune limitant l'efficacité d'administrations répétées [177] .

Un consortium britannique (The UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium) a alors développé une approche de thérapie génique par des vecteurs non viraux et leur étude publiée en juillet 2015 montre pour la première fois des résultats positifs concernant la thérapie génique dans la mucoviscidose [178] .

b-La thérapie pharmacologique [32] :

La correction de la protéine CFTR elle-même par des agents pharmacologiques a donné lieu à d'importantes recherches, essentiellement par des techniques de screening à haut rendement de milliers de molécules testées sur des systèmes cellulaires appropriés. Des agents potentiels ont été identifiés, évalués par des essais cliniques et cette approche thérapeutique devient une réalité pour les patients .

Les défauts possibles sur la protéine CFTR sont multiples et selon les mutations, différentes étapes du trafic intracellulaire ou de la maturation, la régulation de CFTR ou la fonction canal sont défectueuses. Par ailleurs, certaines mutations peuvent appartenir à

plusieurs classes. Ainsi, la protéine CFTR liée à la mutation F508del a un trafic intracellulaire défectueux, mais elle a également un fonctionnement défectueux si elle arrive à la membrane cellulaire. Elle appartient de ce fait à la fois à la classe 2 et à la classe 3. Enfin, pour certaines mutations, leur classe d'appartenance est encore inconnue. Ainsi, la mise au point de traitements pharmacologiques dits « spécifiques des mutations », c'est-à-dire visant à corriger le défaut résultant sur la protéine CFTR, pourrait paraître impossible parce qu'infinie. Il apparaît plus pragmatique de raisonner en termes de présence ou non de protéine CFTR à la membrane cellulaire: dans les mutations de classe 1 et 2, il n'y a pas de protéine à la membrane et dans les mutations de classe 1, des agents permettant de court-circuiter les codons stop sont nécessaires; dans les mutations de classe 2, des agents appelés « correcteurs » permettant le trafic et l'expression de CFTR à la membrane cellulaire sont nécessaires ; dans les mutations de classe 3, 4, la protéine CFTR est exprimée à la membrane cellulaire et des agents appelés « potentiateurs » et capables d'augmenter la fonction canal chlorure ou d'activer CFTR sont nécessaires ; les mutations de classe 5 et 6 où la quantité de CFTR présente à la membrane est diminuée pourraient en théorie bénéficier des correcteurs. Plusieurs molécules ont été identifiées qui répondent à ces différents besoins.

b-1-Agents pharmacologiques permettant de court-circuiter les codons stop [32] :

Les mutations de classe 1 sont des mutations faux sens entraînant la présence d'un codon stop anormal sur l'ARN messenger et donc une absence de protéine CFTR. Pour corriger les anomalies de cette classe de mutations, il est nécessaire de développer des molécules capables de court-circuiter ces codons stop et d'incorporer un acide aminé au lieu d'arrêter la traduction.

Certaines molécules ont fait l'objet d'études in vitro et sur modèle animal dans la mucoviscidose. Il s'agit principalement de la gentamycine et de PTC124 (ataluren). Chez l'homme, les critères de jugement pour étudier l'efficacité de telles molécules sont des critères reflétant le fonctionnement de CFTR: le test de la sueur est l'examen diagnostique de la maladie. Il témoigne d'une protéine CFTR non fonctionnelle dans les canaux des glandes sudoripares si la concentration de chlorures dans la sueur est supérieure à 60mmol/L. La

différence de potentiel nasal est un autre critère de jugement possible. Ce test permet d'étudier le fonctionnement de la protéine CFTR dans l'épithélium respiratoire qu'est l'épithélium nasal. La preuve du concept de l'efficacité de la gentamycine et de PTC124 chez l'homme a été apportée par des études topiques sur la muqueuse nasale. Dans deux études sur trois, l'application de gentamycine permettait de modifier significativement dans le sens de la normalisation le transport transépithélial de chlorure au niveau de l'épithélium nasal mesuré par la différence de potentiel nasal. Après administration intraveineuse de gentamycine, les patients porteurs de la mutation Y122X avaient une amélioration significative du transport transépithélial de chlorure au niveau de l'épithélium nasal, une réduction du taux de chlorure dans la sueur de 24mmol/L en moyenne et une amélioration clinique. En revanche, aucun changement n'était noté chez cinq patients porteurs d'autres mutations de classe 1 et chez trois patients homozygotes pour la mutation F508del. De plus, d'après les données in vitro, il apparaissait que le potentiel de translecture est différent selon le codon stop et son environnement nucléotidique.

b-2-Potentiators [32] :

Dans les mutations de classe 3 et 4, la protéine CFTR est exprimée à la membrane cellulaire et des agents appelés «potentiators» et capables d'augmenter la fonction canal chlorure ou d'activer CFTR sont nécessaires. Par des techniques de screening à haut rendement de plus de 200000 molécules, le laboratoire Vertex a identifié le VX-770, appelé aussi **ivacaftor**, et capable de potentialiser plusieurs formes de CFTR mutée, notamment la forme liée à la mutation G551D. C'est la mutation la plus fréquente de la classe 3 et elle est présente sur au moins un allèle chez environ 3 % des patients dans le monde. Le VX-770 est une petite molécule qui interagit directement avec la protéine CFTR résultant de la mutation G551D et il augmente la probabilité d'ouverture du canal chlorure.

L'ivacaftor a été approuvé par la Food and Drug Administration en janvier 2012 et par l'European Medicines Agency en juillet 2012. Il est commercialisé en France depuis le 15 octobre 2012 sous le nom de Kalydeco®. C'est le premier traitement dont le mécanisme d'action vise à corriger la cause de la maladie.

L'ivacaftor augmente le VEMS, permet une prise de poids, diminue le nombre d'exacerbations respiratoires et améliore la qualité de vie [177].

b-3-Correcteurs et associations de correcteurs et potentiateurs [32] :

La mutation la plus fréquente et présente chez 80% des patients sur au moins un allèle est la mutation F508del. Elle fait partie des mutations de classe 2, car la délétion de la phénylalanine en position 508 de la protéine entraîne des anomalies de repliement et de maturation de la protéine et sa dégradation rapide. Le peu de protéine mutée exprimée à la surface présente des défauts d'ouverture du canal chlorure rappelant les anomalies de la classe 3.

Pour corriger les mutations de classe 2, il apparaît nécessaire de développer des agents appelés « correcteurs » permettant le trafic et l'expression de CFTR à la membrane cellulaire. Sur des cultures de cellules épithéliales bronchiques provenant de patients homozygotes pour la mutation F508del, la molécule VX-809 (lumacaftor) identifiée par le laboratoire Vertex restaure les transports de chlorures à un niveau égal à environ 15% de ce qui est observé sur cellules sans mutation du gène CFTR .

Il est apparu que l'association de l'ivacaftor et du lumacaftor pouvait être intéressante: l'ivacaftor permettant à la protéine défectueuse d'être exprimée à la surface membranaire et le lumacaftor d'améliorer la fonction de la protéine.

D'autres molécules pour d'autres défauts de CFTR résultant d'autres génotypes sont en cours d'évaluation.

7-5-Organisation des soins et prise en charge sociale :

7-5-1-En France :

a-Le réseau de soins [179] :

La mucoviscidose touche différents organes. L'approche thérapeutique se doit d'être pluridisciplinaire. Les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose ont été créés en 2002 suite à la systématisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose afin de coordonner les soins des patients. Et cela suite à la circulaire DHOS/O/DGS/SD5/2001 n°502 du 22 octobre 2001 qui a mis en place les bases des CRCM.

L'organisation des soins est structurée en réseau avec la participation du patient et de sa famille sous la responsabilité d'un CRCM, situé en milieu hospitalier, dont les missions sont :

- La confirmation et l'explication de la maladie
- La responsabilité de la définition de la stratégie thérapeutique et d'une partie des soins en mettant en œuvre les recommandations nationales.
- La coordination des soins entre les différents intervenants
- Le transfert dans les meilleures conditions possibles des adolescents aux CRCM adultes
- L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille
- La formation des intervenants (infirmiers libéraux, kinésithérapeutes...)
- La formation initiale et continue des professionnels de santé
- Une activité de recherche (mise en place de protocoles de recherche clinique...) -
- Evaluation de l'ensemble de sa structure

On recense à présent 49 centres sur le territoire français.

Structure et organisation des centres

La structure des CRCM est particulière, l'hôpital qui accueille un centre doit offrir une structure ouverte 24h/24 7j/7 toute l'année, cette structure doit permettre tout mode de prise en charge pouvant aller d'une hospitalisation à temps complet aux consultations et doit disposer des agréments sanitaires nécessaires à son ouverture.

Les CRCM sont formés d'équipes pluridisciplinaires composées au minimum de médecins, d'infirmières dont une coordinatrice entièrement dévolue à la mucoviscidose et de kinésithérapeutes. D'autres corps de métier peuvent s'y greffer : diététiciens, psychologues, assistants sociaux qui malgré tout auront un rôle majeur dans les centres.

Les centres doivent également détenir un plateau technique permettant de réaliser sur place plusieurs examens :

Test de la sueur

Exploration fonctionnelle respiratoire et digestive

Radiographie conventionnelle et échographie

Laboratoire biologique permettant de réaliser des examens 24h/24 et notamment l'identification et la quantification de germes en milieu sélectif ainsi que la réalisation d'antibiogrammes et le suivi de bactéries multirésistantes en lien avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales

Le suivi au CRCM doit être régulier, en effet, jusqu'à un an des visites seront programmées tous les deux mois, puis au-delà tous les deux à trois mois. Même si le patient ne présente pas de complications ou de dégradation de son état, il sera nécessaire d'avoir au minimum une consultation trimestrielle et un bilan annuel complet, généralement effectué en hospitalisation de jour [179,180] .

b-Associations [181]:

De nombreuses associations existent, certaines agissent au niveau local, d'autres au niveau national. On peut par exemple citer les associations « Vaincre la mucoviscidose », « Association Grégory Lemarchal », « les souffles de l'espoir », « ABCF2 Mucoviscidose », «Amandine contre la mucoviscidose », « Mucovie » . Elles sont souvent composées en partie de parents, de proches de patients atteints de mucoviscidose, de soignants. Grace à ces associations, des actions sont généralement menées dans le but essentiellement d'améliorer le quotidien des patients et de leur famille. Elles ont aussi pour rôle l'accompagnement et le soutien des familles, l'aide à la recherche, la sensibilisation du public à la maladie. Elles jouent un rôle essentiel dans la vie des patients et sont bien souvent un moyen pour les patients de rencontrer des personnes ayant la mucoviscidose et parfois les mêmes préoccupations, les mêmes questions face à leur maladie. Elles mènent régulièrement des actions visant à faire connaître la maladie ainsi qu'à récolter quelques fonds pour la recherche et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Parmi celles-ci, on peut citer « les virades de l'espoir », une grande mobilisation annuelle pour la mucoviscidose mise en place par l'association « Vaincre la mucoviscidose » et de nombreux bénévoles.

« Parce qu'il est impossible de vivre sans respirer..., parce que les patients passent leur vie à essayer de respirer, que les traitements quotidiens sont lourds et que vivre « au

conditionnel » ne permet pas de vivre normalement, l'association Vaincre la Mucoviscidose se bat au quotidien pour soutenir la recherche et améliorer la qualité de vie des patients »
Pierre Guérin - Président de Vaincre la Mucoviscidose.

c-Prise en charge financière [181] :

La mucoviscidose est inscrite depuis 1987 dans le dispositif des affections de longue durée (ALD n°18) afin de permettre une meilleure prise en charge de la thérapeutique.

L'Assurance maladie participe à une évaluation médico-économique préalable pour chaque affection de longue durée qui doit faire l'objet de recommandations.

La mucoviscidose est une maladie grave dont les traitements quotidiens ont largement amélioré le pronostic dans les 40 dernières années. Près de 4 500 malades, d'âge moyen de 17 ans sont en ALD pour mucoviscidose. Le coût annuel moyen des montants remboursés par l'assurance maladie est de 21 500 euros par patient, soit plus de 110 millions d'euros pour l'ensemble des patients. Le médicament est le premier poste de dépense (37 %), devant l'hospitalisation (34 %), les dispositifs médicaux (11 %) et la kinésithérapie (10 %).

Le remboursement annuel moyen par patient en affection de longue durée pour mucoviscidose est plus élevé à partir de l'âge de 10 ans . Cette différence tient essentiellement au traitement médicamenteux pulmonaire : (antibiotiques, rhDNase...) et aux hospitalisations. A contrario, les soins de kinésithérapie sont importants chez les plus jeunes (0 -19 ans).

7-5-2-DANS LE MONDE :

a-EN EUROPE [182]:

La Cystic Fibrosis Europe est la fédération des associations nationales de la mucoviscidose en Europe . La CFE représente les sujets atteints de mucoviscidose ainsi que leurs familles en Europe . Elle a été fondée lors de la conférence européenne des associations de mucoviscidose à Belfast en 2003. Actuellement elle regroupe 39 membres, représentant leurs pays européens respectifs. La CFE travaille en étroite collaboration avec les autres organisations internationales , et constitue un partenaire actif dans plusieurs projets européens concernant la mucoviscidose .

b-AUX ETATS-UNIS [183] :

La Cystic Fibrosis Foundation est une association à but non lucratif fondée en 1955 aux États-Unis afin de promouvoir la lutte contre la mucoviscidose - Cystic Fibrosis en anglais. La fondation publie des informations sur la maladie et finance les recherches dont le but est l'amélioration de la qualité de vie des patients.

c-AU CANADA [184] :

FIBROSE KYSTIQUE CANADA :

Fondé en 1960, Fibrose kystique Canada est un organisme de bienfaisance national sans but lucratif qui compte parmi les trois principaux organismes caritatifs engagés dans la recherche d'un traitement curatif contre la fibrose kystique dans le monde. Il est un chef de file de renommée internationale pour la recherche, l'innovation et les soins cliniques liés à la fibrose kystique. Fibrose kystique Canada investit plus d'argent dans la recherche et les soins essentiels à la vie des personnes fibro-kystiques que tout autre organisme non gouvernemental au Canada.

Depuis sa fondation, Fibrose kystique Canada a investi plus de 244 millions de dollars dans la recherche et les soins cliniques de pointe. Les taux de survie des Canadiens fibro-kystiques sont d'ailleurs parmi les plus élevés au monde.

d-AU MAROC :

Des efforts ont été réalisés pour voir naître des associations de lutte contre la mucoviscidose ces dernières années, comme celle qui est présidée par monsieur Abdellah El Allaoui , qui vise à bien faire connaître la maladie , à encourager la bonne prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose , et surtout à collaborer avec les associations à l'échelle mondiale et surtout française afin d'améliorer la qualité de vie de ces malades .

Ceci témoigne du grand intérêt que donne l'ensemble des pays développés , à l'échelle mondiale , à la prise en charge de la mucoviscidose et à avancer les progrès en vue d'accomplir le rêve de tous les patients atteints et de leur famille : une bonne santé et une meilleure qualité de vie . Ceci servirait d'exemple pour le Maroc , afin d'améliorer l'espérance de vie de nos malades !

Conclusion

La mucoviscidose est une affection rare sans être exceptionnelle dans notre pays. Le taux de prévalence est sûrement plus élevé que l'on ne pense en considérant le taux de consanguinité élevé dans notre pays.

Notre étude , nous a permis de dégager certaines particularités de la mucoviscidose dans la population marocaine, à savoir:

- La précocité des premiers symptômes contrastant avec le retard diagnostique : seules les formes les plus sévères de la maladie sont diagnostiquées .
- La morbidité très importante dont témoigne la gravité de l'atteinte respiratoire, la haute prévalence de l'infection chronique à pseudomonas et de la malnutrition sévère .
- La difficulté diagnostique: absence de disponibilité du principal moyen diagnostique qui est le test de la sueur, en effet, il n'est disponible que dans deux villes du Maroc et que dans le secteur privé.
- La difficulté d'accès aux soins
- L'insuffisance thérapeutique expliquée principalement par la non disponibilité des médicaments spécifiques de la mucoviscidose et les difficultés socio-économiques des patients et puis par l'absence de soins spécifiques et de plateforme multidisciplinaire, les traitements sont lourds, coûteux et surtout contraignants .
- Les soins à domicile sont également très limités: médicaments, kinésithérapie respiratoire, nébulisations, cures d'antibiotiques injectables, oxygénothérapie, Ventilation non invasive, aide nutritionnelle...

Nous avons également été frappé par le faible nombre de cas enregistrés au vue des préseptions épidémiologiques que nous venons de voir et on se demande ou sont passés les malades. Ceci est dû surtout à l'absence de registre national, et donc les malades vus individuellement par les médecins ne sont pas notifiés ni enregistrés .

Nous invitons les praticiens à penser à cette pathologie plus fréquemment dans leur pratique de routine ; à demander plus facilement le test de la sueur devant des symptômes évocateurs!

Il est nécessaire également de sensibiliser l'ensemble des praticiens dans tous les coins du Maroc : généralistes, pédiatres et pneumologues: par l'organisation de séminaires de formation. Seul une sensibilisation des praticiens et le développement des moyens du diagnostic vont permettre dans les années à venir une augmentation du nombre de patients diagnostiqués . Les données épidémiologiques et moléculaires que nous venons d'évoquer sont de nature à attirer l'attention sur la nécessité de ne pas exclure cette pathologie de la routine des explorations chez les enfants présentant des signes évocateurs de mucoviscidose afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces .

Notre étude préliminaire devrait être poursuivie par une étude prospective et multicentrique d'incidence à plus large échelle, afin d'évaluer sa fréquence réelle dans notre population ainsi que le profil clinique et moléculaire.

Afin d'améliorer le pronostic de cette maladie, nous proposons les recommandations suivantes :

- Créer un registre national pour le recensement des enfants atteints de mucoviscidose afin d'obtenir des données épidémiologiques plus précises : le taux de prévalence est sûrement plus élevé que l'on ne pense en considérant les taux de consanguinité importants dans notre pays .

- Développer les moyens diagnostiques:

- Test de la sueur accessible

- Laboratoire de génétique moléculaire spécialisé (Beaucoup d'autres mutations restent à rechercher et qui seraient probablement spécifiques au Maroc)

- Développer des structures sanitaires spécialisées pour la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose: regroupant des médecins spécialistes, kinésithérapeutes, biologistes, généticiens, infirmières, psychologues).

- Instaurer systématiquement une consultation pour le conseil génétique chez les couples à risque et leur proposer le diagnostic prénatal .

- Instaurer un dépistage néonatal .



Résumé

Titre: Mucoviscidose au Maroc: Résultats d'une enquête nationale multicentrique à propos de 43 cas

Auteur: Yasmina Taoufik Ben Chekroun

Rapporteur: Pr Amale Hassani

Most-clés: Mucoviscidose, enfant, gène CFTR, test de la sueur; biologie moléculaire

Introduction

La mucoviscidose est considéré comme inexistante dans la population maghrébine, en particulier au Maroc. Depuis le développement des moyens de diagnostic dans notre pays en particulier le test de la sueur et la biologie moléculaire, nous avons observé une nette augmentation des enfants diagnostiqués au fil des années.

Objectifs : Etudier le profil clinique paraclinique et moléculaire de la mucoviscidose au Maroc.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective de 43 cas d'enfants atteints de mucoviscidose dans les 5 CHU du Maroc entre janvier 2005 et septembre 2016.

Résultats : 43 enfants ont été répertoriés (25 garçons et 18 filles). 88,6 % de nos patients étaient originaire du Nord du pays. Les signes d'appel étaient des symptômes respiratoires chroniques (88,6%), diarrhée chronique (85,7 %) un retard staturo-pondéral (94 %). Le Diagnostic moléculaire a trouvé 13 différents types de mutations, F508del (52 %), E1104X, G85E, 711 + 1 G > T, R1162X, N1303K, R553X, TG11T5, TG12T5, 3199del6, S977S, V562I, c.3140-16 t > A. Les germes ont été dominés par *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. La kinésithérapie respiratoire quotidienne, prescrite chez tous les patients n'a été réalisée de façon régulière que dans 8 cas. L'antibiothérapie prescrite au moment des exacerbations respiratoires comprenait une association de ceftazidime et d'aminoside. Les extraits pancréatiques gastroprotégés et vitaminothérapie ont été prescrits .

Conclusion :

Notre série se caractérise par des formes sévères et précoces. Les caractéristiques cliniques sont similaires à celle rapportée dans la population caucasienne. Cependant, la maladie reste méconnue et le diagnostic est tardif, aussi la gestion complexe de ces enfants est toujours difficile dans notre pays.

Abstract

Title: Cystic fibrosis in Morocco : Results of a multicentre national survey about 43 cases

Author: Yasmina Taoufik Ben Chekroun

Tutor: *Pr Amale Hassani*

Keywords: Cystic fibrosis, children, gene CFTR; sweat test , molecular diagnosis

Introduction:

Cystic fibrosis is considered non-existent in the Maghreb population, especially in Morocco. Since the development of diagnostic tools in our country, especially the sweat test and molecular biology, we observed a net increase in children diagnosed over the years.

Objectives: study the clinical paraclinical and molecular profile of cystic fibrosis in Morocco.

Subjects and methods :

Retrospective study of 43 cases of children with cystic fibrosis in the 5 university hospitals of Morocco between January 2005 and September 2016.

Results : 43 children were identified (25 boys and 18 girls). 88.6% of our patients were from the north of the country. The warning signs were chronic respiratory symptoms (88.6%), chronic diarrhea (85.7%), retarded staturo-ponderal growth (94%). Molecular diagnosis found 13 different types of mutations :F508del (52 %), E1104X, G85E, 711 + 1 G > T, R1162X, N1303K, R553X, TG11T5, TG12T5, 3199del6, S977S, V562I, c.3140-16 t > A. Daily respiratory physiotherapy, prescribed to all the patients, was realised regularly in only 8 cases. Antibiotic therapy was prescribed during respiratory exacerbations included a combination of ceftazidime and aminoglycoside. The gastroprotected pancreatic extracts and vitaminotherapy was prescribed to all the patients.

Conclusion :

Our series is characterized by severe and early forms. Clinical manifestations are similar to those reported in the Caucasian population.

However, the disease remains unknown and the diagnosis is late, and also the complex management of these children is always difficult in our country.

ملخص

العنوان: التليف الكيسي عند الطفل في المغرب: نتائج دراسة وطنية متعددة المراكز: حول 43 حالة

المؤلف: ياسمينة توفيق بن شقرون

المشرف: الأستاذة أمال حسني

الكلمات الأساسية: التليف الكيسي-طفل-جين س.ف.ت.ر-اختبار العرق-البيولوجية الجزيئية

مقدمة: يعتبر التليف الكيسي غير موجود في المغرب. لكن منذ تطور وسائل التشخيص في بلادنا خاصة الإختبار عند التعرق والدراسة الجزيئية تم تسجيل ازدياد عدد الأطفال المصابين عبر السنوات. الغرض: دراسة خاصيات هذا المرض ببلادنا.

المواد والوسائل: دراسة استرجاعية أنجزت خلال 13 سنة (الممتدة بين يناير 2004 ويوليوز 2016) أدرجت 43 حالة (25 ذكر و 18 أنثى) لقد لوحظت علاقة القرابة عند 62,9% من الأطفال، كان السن المتوسط لظهور الأعراض: $8,7 \pm 3,4$ شهرا، بينما كان السن عند التشخيص $50,9 \pm 53$ أشهر. 88,60% من الحالات كانت من شمال المغرب.

كانت الأعراض التنفسية المزمنة هي الأكثر هيمنة 88,6%، الإسهال المزمن 85,7%، القصور في النمو 94%، الفشل الرئوي 8,6% ومرض السل الرئوي 8%.

إن التشخيص الجزيئي قد كشف عن 13 نوع مختلف من الطفرات: F508 del (52%)، E1104X، 3199del6، TG12T5، TG11T5، R553X، N1303K، 711+1G>T، R1162X، G85E، S977S، C.314016t>A.V562I (طفرة جديدة تميز المغرب).

إن السن المتوسط عند التعفن كان: 38 شهرا وكانت الجراثيم الأكثر تواجدا: SA و PA.

تم وصف الترويض التنفسي اليومي عند جميع الأطفال، لكن ثم ممارسته بطريقة منتظمة عند 8 أطفال فقط. أما العلاج بالمضادات الحيوية تم وصفه عند مفاقمة الأعراض التنفسية وتمركز على: السيفتازيدين والامينوزيد. ثم وصف المكملات البنكرياسية والفيتامينات عند جميع الأطفال لكن لم تؤخذ بصفة منتظمة وشاملة بسبب عدم تواجدها في بلادنا وبسبب الأحوال الإقتصادية الصعبة لدى غالب الأطفال المرضى.

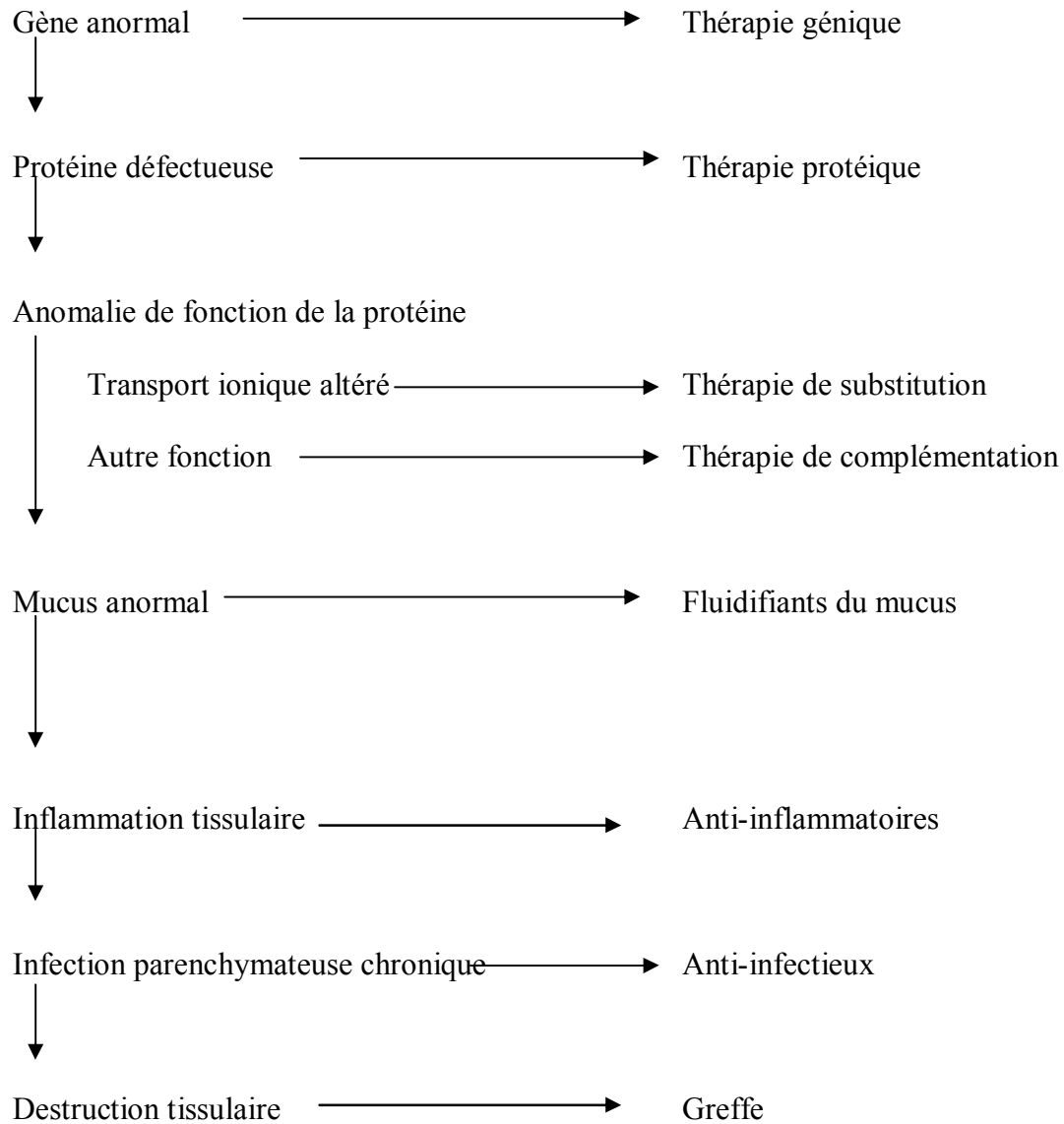
خاتمة: إن التليف الكيسي غير استثنائي في المغرب، وإن الحالات التي شملتها دراستنا تميزت بحدتها وكانت المظاهر السريرية عند الأطفال تشابه تلك الملاحظة عند القوقاز. لكن يبقى هذا المرض غير معروف والتشخيص متأخر، ويبقى الأخذ والعناية بهذه الفئة من الأطفال صعبا.



ANNEXE 1: Quand penser à la mucoviscidose ?

Nouveau né	Nourrisson	Enfant	Adulte
Iléus méconial	Diarrhée graisseuse	Stagnation staturo-pondérale	Bronchite chronique
Retard d'élimination du méconium	Stagnation staturo-pondérale	Constipation	Asthme sécrétant
Ictère choléstatique	Constipation	Occlusion intestinale	Emphysème
Stagnation pondérale	Occlusion intestinale	Prolapsus rectal	Hippocratisme digital
Détresse respiratoire	Bronchites à répétition	Insuffisance pancréatique externe	Sinusite chronique
	Toux chronique		Polypose nasale
	Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes	Toux chronique	Cirrhose
		Bronchopneumopathies sévères ou récidivantes	Stérilité par agénésie des canaux déférents
	Asthme sécrétant		
	Hépatomégalie	Asthme sécrétant	
	Insuffisance cardiaque aiguë	Dilatations des bronches	
	Coup de chaleur	Sinusite chronique.	
		Polypose nasale	
		Cirrhose	

ANNEXE 2: Physiopathologie de la mucoviscidose et différentes stratégies thérapeutiques



ANNEXE 3 : Score de Brasfield

Catégorie	Définition	Score	Méthode
PIEGAGE DE L'AIR	Distension pulmonaire généralisée (bombement sternal, dépression thoracique et / ou cyphose thoracique)	0	Absence
		1	Sévérité croissante
		2	Sévérité croissante
		3	Sévérité croissante
		4	Très intense
OPACITES LINEAIRES	Opacités linéaires dues aux bronches, elles peuvent être vues comme des lignes parallèles, parfois branchées, ou vues de face comme une opacité circulaire. (épaississement de la paroi bronchique)	0	Absence
		1	Sévérité croissante
		2	Sévérité croissante
		3	Sévérité croissante
		4	Très intense
LESIONS NODULAIRES KYSTIQUES	Opacités discrètes arrondies ou multiples $\geq 0,5$ cm de diamètre, avec un centre opaque ou clair (bronchectasies). Ne s'adresse pas aux opacités linéaires irrégulières ni aux nodules confluents qui sont classés dans les grandes lésions	0	Absence
		1	Sévérité croissante
		2	Sévérité croissante
		3	Sévérité croissante
		4	Très intense
GRANDES LESIONS	Atélectasies segmentaires ou lobaires ou syndrome de condensation incluant la pneumonie aigüe	0	Absence
		3	Atélectasie ou condensation lobaire ou segmentaire
		5	Atélectasies ou condensations multiples
GRAVITE GENERALE	Impression générale de gravité des lésions sur la radiographie du thorax	0	Absence
		1	Sévérité croissante
		2	Sévérité croissante
		3	Sévérité croissante
		4	Sévérité croissante
		5	Complications (cardiomégalie, pneumothorax)
SEVERITE MAXIMUM 25			

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

ANNEXE 4: Score de Shwachman

Etat	Nombre de points	Activité	Examen Clinique	Croissance Nutrition	Radio Pulmonaire
Excellent (86 à 100 points)	25 points par case	- activité normale - tolérance à l'effort normale - fréquentation scolaire régulière - joie de vivre	- ne tousse pas - pouls et respiration normaux - pas de dilatation thoracique - pas d'hippocratisme	- poids et taille au-dessus de - 0,6 DS (25^e p) - bon appétit - selles d'aspect normal	- pas d'emphysème - pas d'exagération des opacités bronchiques parahilaires - pas d'infiltration, pas d'atélectasie
Bon (71 à 85 points)	20 points par case	- légère limitation de l'effort - parfois passif ou irritable - bonne fréquentation scolaire	- petite toux sèche de temps en temps - pouls et respiration normaux au repos - légère dilatation thoracique - hippocratisme débutant	- poids et taille au-dessus de - 1,2 DS (15^e p) - appétit normal - selles fréquentes et anormalement molles	- emphysème minime - légère accentuation des axes broncho-vasculaires - pas d'infiltration, pas d'atélectasie
Moyen (56 à 70 points)	15 points par case	- se repose souvent - passif ou irritable - assez bonne fréquentation scolaire	- toux chronique le matin, après l'effort ; pas de toux nocturne - pouls et respiration de fréquence un peu trop élevée - augmentation du diamètre thoracique, dépression du diaphragme - parfois râles ronflants ou sibilants - hippocratisme ++	- poids et taille au-dessus de - 2 DS (3^e p) - maigreur modérée - appétit normal - selles volumineuses et fétides	- emphysème modéré - hyperclarté pulmonaire - exagération des opacités broncho-vasculaires - quelques atélectasies localisées - parfois infiltrats transitoires
Mauvais (41 à 55 points)	10 points par case	- activité physique diminuée - dyspnée d'effort - susceptible, irritable - mauvaise assiduité scolaire	- toux chronique, productive - fréquence du pouls et de la respiration augmentée - dilatation thoracique avec déformation - hippocratisme +++ - cyanose fréquente	- poids et taille au-dessous de - 2 DS (3^e p) - amyotrophie, maigreur - appétit diminué - selles malformées, volumineuses, graisseuses, très fétides	- emphysème thoracique prononcé - silhouette cardiaque étroite - parfois atélectasie segmentaire ou lobaire - opacités persistantes - bulles d'emphysème - franche accentuation des axes broncho-vasculaires
Grave (40 et au-dessous)	5 points par case	- limitation sévère de l'activité physique - dyspnée d'effort et orthopnée - inactif - impossibilité de fréquenter l'école	- accès de toux fréquents, souvent avec vomissements - tachypnée, tachycardie - thorax dilaté en barillet - râles disséminés - hippocratisme ++++ - cyanose	- petit, dénutri - arrêt de la croissance - selles fréquentes et volumineuses - prolapsus rectal fréquent	- lésions étendues - emphysème marqué avec nombreux aspects kystiques - infiltrats et atélectasies, lobaires ou étendus - bronchectasies et abcès

Degré de sévérité et pronostic en fonction du score :

Excellent : 100 à 86 ; Moyen : 70 à 56 ; Bon : 85 à 71 ; Médiocre : 55 à 41 ; Sévère : 40 et moins

Annexe 5 : Score de Helbich

Criteria of Cystic Fibrosis CT Scoring System				
Category	Score			
	0	1	2	3
Severity of bronchiectasis	Absent	Mild (luminal diameter slightly greater than diameter of adjacent blood vessel)	Moderate (lumen two to three times the diameter of the vessel)	Severe (lumen more than three times the diameter of the vessel)
Severity of peribronchial wall thickening	Absent	Mild (wall thickness equal to diameter of adjacent vessel)	Moderate (wall thickness greater than and up to twice the diameter of adjacent vessel)	Severe (wall thickness more than two times the diameter of adjacent vessel)
Extent of bronchiectasis*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of mucous plugging*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Extent of sacculations or abscesses*	Absent	1-5	6-9	More than 9
Generations of bronchial divisions involved (bronchiectasis or plugging)	Absent	Up to the fourth generation	Up to the fifth generation	Up to the sixth generation and distal
Severity of bullae	Absent	Unilateral (not more than 4)	Bilateral (not more than 4)	More than 4
Severity of emphysema*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of mosaic perfusion*	Absent	1-5	More than 5	NA†
Severity of collapse or consolidation	Absent	Subsegmental	Segmental or lobar	NA†

* Numbers are the number of bronchopulmonary segments.
† NA = not applicable.

Annexe 6 : Définition des exacerbations aiguës

Symptômes :

- perte de poids,
- apparition ou recrudescence de la toux,
- modification de l'aspect de l'expectoration (plus colorée) et/ou de son volume,
- sensation d'encombrement bronchique,
- modification de la dyspnée,
- asthénie, diminution de la tolérance à l'exercice,
- anorexie, perte de l'appétit,
- modification de l'auscultation.

Signes inconstants :

- fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- amaigrissement,
- hyperleucocytose,
- élévation du taux de la CRP,
- diminution du débit de pointe (DEP),
- diminution de la saturation oxyhémoglobinique transcutanée (SaO₂),
- altération des paramètres fonctionnels respiratoires.

ANNEXE 7 :Posologies des antibiotiques dans la mucoviscidose [151]

	Médicament DCI	Spécialité	Dose Totale (dose max/24 h)	MODE D'ADMINISTRATION	EFFETS SECONDAIRES	PRESENTATION : DILUTION
<i>BETALACTAMINES</i>						
Pénicillines A	Amoxicilline	Clamoxyl®	100 mg/kg - 200 mg/kg si pneumocoque	4x IVL (30' - 1 H)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	500 mg; 1 g; 2 g NaCl, G5l
	Amox- Acide Clavulanique	Augmentin®	100 mg/kg - 200 mg/kg si pneumocoque	4x IVL (30' - 1 H)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	500 mg; 1 g; 2 g NaCl, G5l
Pénicillines M	Cloxacilline	Orbénine®	200 mg/kg (12 g)	3 à 4x (30-60')	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	1 g NaCl, G5l
	Oxacilline	Bristopen®	200 mg/kg (12 g)	3 à 4x (30-60')	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	1 g NaCl, G5l
Carboxy- pénicillines	Ticarcilline	Ticarpen®	400–500 mg/kg (15g)	3-4 x IVL (30 mn)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme, hyperkaliémie	1g; 2g; 5g NaCl, G5
	Ticarcilline- acide clavulanique	Claventin®	400 mg/kg ticar (ac clavu < 20) (15 g + 1.5 g ac clav)	3-4 x IVL (30 mn)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	1,5g; 3g; 5g NaCl, G5

Uréido-pénicillines	Piperaciline	Pipérilline®	300 mg/kg (12g)	3 x IVL (30 mn)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	1g, 2g, 4g NaCl, G5
	Piperacilline-Tazobactam	Tazocilline®	300 mg/kg pipéra (12g)	4 x IVL (30 mn) Continu: 100 mg/kg/12 h, 60 mg/kg D Charge		2g, 4g NaCl, G5
Monobactames	Aztreonam	Azactam®	300 mg/kg (12 g)	3-4 x IVL (30 mn)	Allergies, NFS, Iono (K)	1g NaCl, G5
Carbapénèmes	Imipenem	Tiénam®	80-100 mg/kg (4 g)	3 x IVL (60 mn) +antiémétique	Contient Na ⁺ (500 mg/100ml) Nausées +++, Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	250 mg, 500 mg NaCl, G5
	Meropenem	Méronem®	120mg/kg (6g)	3 x IVL (30 mn)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	250 mg, 500 mg, 1g NaCl, G5
Témocilline		Négaban®	50 mg/kg (4g) non validé dans CF			ATU; 500 mg, 1g, 2g NaCl, eau ppi
CEPHALOSPORINES	Céfotaxime	Claforan®	200 mg/kg (6 g)	3 x IVL (30 mn)		500mg, 1g, NaCl, G5
	Latamoxef	Moxalactam®	300 mg/kg	3 x IVL (30 mn)	Allergies, Tbls digestifs, cytolyse, hémogramme	Commercialisation en France ?
	Cefsulodine	Pyocefal®	200 mg/kg (6 g)	3-4 x IVL (30 mn)		1g NaCl, G5

	Ceftazidime	Fortum [®]	250-300 mg/kg (12g) continu 200 mg/kg (12g) J1dose charge 60 mg/kg (2g) puis 140 mg/kg (8 g)	3-4x IVL (30 mn) continu		250 mg, 500 mg, 1 g, 2 g NaCl ou G5 Fortum set (1g, 2 g)
<i>AMINOSIDES</i>	Amikacine	Amiklin [®]	30-35 mg/kg (1500 mg)	1x IVL (30 mn) Pic :60 mg/l. Res<1mg/L	Oto-néphrotoxicité Pic: 60-80 mg/l; Res< 2 mg/l	50 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg NaCl, G5
	Tobramycine	Nebcine [®]	10-15mg/kg (500 mg)	1x IVL (30 mn).Pic 25- 40 mg/l.Res<1mg/l	Oto-néphrotoxicité Pic : 40-50 mg/l; Res< 2 mg/l	25 mg, 75 mg, 100 mg NaCl, G5
	Gentamycine	Gentalline [®]	10-15mg/kg (500 mg)	1x IVL (30 mn).Pic 25- 40 mg/l.Res<1mg/l	Oto-néphrotoxicité Pic : 40-50 mg/l; Res< 2 mg/l	10 mg, 40 mg, 80 mg NaCl, G5
<i>FLUORO-QUINOLONES</i>	Ciprofloxacin	Ciflox [®]	30 à 40 mg/kg (1500 mg)	3x IVL 1 H	Arthropathies, tendinopathies, photosensibilité diminution du seuil de convulsions,, TbIs digestifs	200 mg, 400 mg Prêt à l'emploi

AUTRES

Fosfocine	Fosfocine [®]	200 mg/kg	3x IVL (1g/h)		1g, 4 g NaCL, G5
Vancomycine	Vancocine [®]	50 mg/kg	x4(60 min) ou continu ;Res: 15 mg/l ; pic :40 mg/l ; si continu : 30 mg/l	Oto, néphrotoxicité; hémogramme, allergie Ototoxicité, thrombophlébite au point d'inj, tble dig, cytolyse, néphrotoxicité	125mg, 250 mg, 500 mg, 1g NaCl, G5
Teicoplanine	Targocid [®]	10 à 12 mg/kg/j (sauf J0 :10 mg/kg x 2)	1x IVL (30 mn). Res : antistaph : 15-20 mg/l ; antistrepto et entérocoque : 6-15 mg/l		100 mg, , 200 mg, 400 mg NaCl
Linézolide	Zyvoxid [®]	30mg/kg si < 12 ans 20 mg/kg/j si > 12 ans	X3 si < 12 ans, x 2 si > 12 ans	Neutropénie, cytolyse	Prêt à l'emploi (G5 : 46 mg/ml ; Na : 0.13 mg/ml)
Quinupristine et Dalfopristine	Synercid [®]	22.5	3X IVL(60 min)	Inhibiteur de CYP3A4, allergie, Tbles dig	500 mgG5 pas de NaCl ; pas d'héparine JAMAIS SUR VOIE PERIPH
Colimycine	Colistine [®]	100000 U/kg	1 à 2 x (antibiotique concentration dépendant)	néphrotoxicité	500000 UI ou 1M NaCL, G5

ANNEXE 8: Recommandations diététiques pour les nourrissons atteints de mucoviscidose

Nutriments	Recommandations théoriques	Recommandations pratiques
Eau	200ml/kg/jour	Boisson à volonté
Calories	130-180 kcal/kg/jour	
Protides	3.5-4.5 g/kg/jour	Hydrolysats des protéines de lait
Glucides	25-30g/kg/jour	
Lipides	20-25g/kg/jour	Suppléments lipocil
Sels minéraux	Na : 5 meq/kg/jour K : 2-3 meq/kg/jour Ca : 60-80 mg/kg/jour P : 30-50 mg/kg/jour	Supplément de Nacl dans le biberon (ampoules ou sachets)
Vitamines	A : 5000-10000 UI/j D : 1000 UI/jour E : 200 UI (2 mg)/jour K : 5 mg sur 3 ou 7 jours	Opothérapie orale
Oligo-éléments	Fer : 1-2 mg/kg/jour Zinc : 300-500µg/Kg/jour Sélénium : 4-6µg/Kg/jour	Oligo-éléments RDR : 1/2-1 ampoule /jour



Bibliographie

- [1] Durupt S, et al. La mucoviscidose en 2014 : actualités thérapeutiques. Rev Pneumol Clin 2015
- [2] Association Grégory Lemarchal. <http://www.association-gregorylemarchal.org>
- [3] Quinton PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. Physiological Reviews. 1999;79(1):S3 -S22.
- [4] Rokitansky K. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Wien: Braumüller und Seidel; 1842.
- [5] Brownlee K, Conway S, Denton M, et al. Cystic Fibrosis Medicine. CFMedicine. Available at: <http://www.cfmedicine.com/>.
- [6] Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Celiac syndrome with congenital cystic fibromatosis of the pancreas and bronchiectasis. Wiener Medizinische wochenschrift. 1936;(86):753-756.
- [7] Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. Am J Dis Child. 1938;56(2):344-399.
- [8] Donald AB, Lindberg MD, Tenley E, et al. Changing the Face of Medicine | Dr. Dorothy Hansine Andersen. Changing the face of medicine. 2008. Available at: http://www.nlm.nih.gov/changingthefaceofmedicine/physicians/biography_8.html. Consulté le septembre 1, 2011.
- [9] Farber S, Shwachman H, Maddock CL. Pancreatic Function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. J Clin Invest. 1943;22(6):827-838.
- [10] Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. Am J Dis Child. 1946;72(1):62-80.

- [11] Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-563.
- [12] Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983;301(5899):421-422.
- [13] Tsui LC, Buchwald M, Barker D, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985;230(4729):1054-1057.
- [14] Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van Cong N, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature*. 1985;318(6044):380-382.
- [15] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-1073.
- [16] Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-1080.
- [17] Berger HA, Anderson MP, Gregory RJ, et al. Identification and regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-generated chloride channel. *J Clin Invest*. 1991;88(4):1422-1431.
- [18] Anderson MP, Gregory RJ, Thompson S, et al. Demonstration that CFTR is a chloride channel by alteration of its anion selectivity. *Science*. 1991;253(5016):202-205.
- [19] Encyclopédie Orphanet. Grand public. La mucoviscidose. <http://www.orpha.net/>
- [20] WelshMJ,SmithAE.Molecular mechanisms ofCFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993 ; 73 : 1251-1254

- [21] Biosynthesis and degradation of CFTR. *Physiol Revue* 1999 ; 79 : 167-173.
- [22] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066—73.
- [23] COLLINS FS. Cystic Fibrosis : Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992 ; 256
- [24] Wine JJ. Genesis of cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 309-312
- [25] SCHWIEBERT EM, EGAN ME, HWANG TH, FULMER SB, ALLEN SS, CUTTING GR, GUGGINOWB. CFTR regulates outwardly rectifying chloride channels through an autocrine mechanism involving ATP. *Cell* 1995, 81 : 1063-1073.
- [26] BARASCH J, KISS B, PRINCE A, SAIMAN L, GRUENERT D, AL-AWQATI Q. Defective acidification of intracellular organelles in cystic fibrosis. *Nature* 1991,352: 70-73.
- [27] Bales R, Weiner DJ, Wilson JM. Innate immune system in CF lung disease. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 303-307
- [28] Cystic Fibrosis Database : <http://www.genet.SICKKDS.on.ca>
- [29] Haardt M, Benharouga M, Lechardeur D, et al. C-terminal truncations destabilize the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator without impairing its biogenesis. A novel class of mutation. *J Biol Chem* 1999;274:21873—7.
- [30] Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251—4.
- [31] Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995;29:777—807.

- [32] Cystic fibrosis: New treatments targeting the CFTR protein :I. Fajac , I. Sermet-Gaudelus / *Revue des Maladies Respiratoires* (2013) 30, 255—261
- [33] Ferec C, Mercier B, Audrezet MP. Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype. *Med Sci* 1994 ; 10 : 631-9.
- [34] Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2006;13:57-63.
- [35] di Sant' Agnese PA, Darling RC, Perera GA: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953;12:549–563.
- [36] Quinton PM: chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;301:421–422.
- [37] Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, et al: Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* 1983;221: 1067–1070.
- [38] Kopelman H, Durie P, Gaskin K, et al: Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1985;312:329–334.
- [39] Fitz JG, Basavappa S, McGill J, et al: Regulation of membrane chloride currents in rat bile duct epithelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91:319–328.
- [40] Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, et al: Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105:1857–1864.
- [41] Gowen CW Jr, Gowen MA, Knowles MR: Colonic transepithelial potential difference in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118:412–415.
- [42] *Physiopathologie de la mucoviscidose* , 2006 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel 0250–9644/06/0643–0101

- [43] ROSENTHAL M, BUSH A. The growing lung : normal development and the long-term effects of pre-and post natal insults. *Eur Respir Mon* 2002, 19: 1-24.
- [44] ZHANG Y, ENGELHARDT JF. Airway surface fluid volume and Cl content in cystic fibrosis and normal bronchial xenografts. *Am J physiol* 1999, 276 : 469-476.
- [45] KNOWLES MR, ROBINSON JM, WOOD RE, PUE CA, MENTZ WM, WAGER GC, GATZY JT, BOUCHER Re. Ion composition of airway surface of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997, 100 : 2588-2895.
- [46] ZABNER J, SMITH n, KARP PH, WIDDICOMBE JH, WELSH MJ. Loss of CFTR chloride channels alters salt absorption by cystic fibrosis airway epithelia in vitro. *Mol Cell* 1998, 2 : 397-403.
- [47] QUINTOM PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*. 1983, 301 : 421-422.
- [48] SMITH n, TRAVIS SM, GREENBERG EP, WELSH Ml. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996, 85 : 229-236.
- [49] GOLDMAN MJ, ANDERSON GM, STOLZENBERG ED, KARI UP, ZASLOFF M, WILSON JM. Human beta-defensin-I is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997, 88 : 553-560
- [50] LETHEM MI, JAMES SL, MARRIOTT C, BURKE JF. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum . *Eur Respir J* 1990, 3 : 19-23.
- [51] INSTITUT NATIONAL DES ETUDES DEMOGRAPHIQUES Observatoire National de la Mucoviscidose année 1999.

- [52] REDDY MS. Human tracheobronchial mucin : purification and binding to *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1992, 60: 1530-1535.
- [53] DAVIES J, DEWAR A, BUSH A, PITT T, GRUENERT D, GEDDES DM, ALTUN EW. Reduction in the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to native cystic fibrosis epithelium with anti-asialoGMI antibody and neuraminidase inhibition. *Eur Respir J* 1999, 13 : 565-570.
- [54] PIER GB, GROUT M, ZAIDI TS, OLSEN JC, JOHNSON LG, YANKASKAS JR, GOLDBERG JB. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science*. 1996,271 : 64-67.
- [55] CARROLL TP, MORALES MM, FULMER SB, ALLEN SS, FLOTTE TR, CUTTING GR, GUGGINOW B. Alternate translation initiation codons can create functional forms of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem* 1995,271 : 11941-11946.
- [56] PLOTKOWSKI MC, DE BENTZMANN S, PEREIRA SH, ZAHM JM, BAJOLET- LAUDINAT O, ROGER P, PUCHELLE E. *Pseudomonas aeruginosa* internalisation by human epithelial respiratory cells depends on cell differentiation, polarity, and junctional complex integrity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, 20 : 880-890.
- [57] CANTIN A. Cystic fibrosis lung inflammation: early, sustained, and severe. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151 : 939-941.
- [58] Stevens A, Lowe J. Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck Supérieur; 1997.
- [59] Bernard J-P, Lombardo D, Mas E. Physiologie du pancréas exocrine - EM|Premium. EMC (Elsevier Masson SAS). 2006;Gastro-entérologie(9-000-E-10).

- [60] Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge , Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2016 - Vol. 10 - N°5 .
- [61] Munk A. Atteinte digestive de la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005;8(3):197-203.
- [62] Stevens A, Lowe J. Anatomie pathologique générale et spéciale. De Boeck Supérieur; 1997.
- [63] Lacaille F. Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005;8(3):204-11.
- [64] Sogni P, Hubert D, Chrysostalis A. Atteinte hépatique de la mucoviscidose. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 .
- [65] Boockfor FR, Morris RA, DeSimone DC, Hunt DM, Walsh KB. Sertoli cell expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Am J Physiol 1998 ; 274 : C922-C930.
- [66] Sogni P, Hubert D, Chrysostalis A. Atteinte hépatique de la mucoviscidose. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008.
- [67] Hanrahan JW, Tabcharani JA, Becq F, et al. Function and dysfunction of the CFTR chloride channel. Soc Gen Physiol Ser 1995 ; 50 : 125-37.
- [68] Suh KS, Yuspa SH. Intracellular chloride channels: critical mediators of cell viability and potential targets for cancer therapy. Curr Pharm Des 2005 ; 11 : 2753-64.
- [69] Cheung KH, Leung CT, Leung GP, Wong PY. Synergistic effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and aquaporin-9 in the rat epididymis. Biol Reprod 2003 ; 68 : 1505-10.

- [70] Claustres M, Guittard C, Bozon D, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000 ; 16 : 143-56.
- [71] Daudin M, Bieth E, Bujan L, Massat G, Pontonnier F, Mieusset R. Congenital bilateral absence of the vas deferens: clinical characteristics, biological parameters, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations, and implications for genetic counseling. *Fertil Steril* 2000 ; 74 : 1164-74.
- [72] Dumur V, Gervais R, Rigot JM, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) and cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR): correlation between genotype and phenotype. *Hum Genet* 1996 ; 97 : 7-10.
- [73] Gervais R, Dumur V, Rigot JM, et al. High frequency of the R117H cystic fibrosis mutation in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 446-7.
- [74] Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol* 2005 ; 39 : 292-8.
- [75] Suh KS, Yuspa SH. Intracellular chloride channels: critical mediators of cell viability and potential targets for cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2005 ; 11 : 2753-64.
- [76] Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2005;8(3):126-34.
- [77] Ravilly S, Le Roux E, Bellis G, Dufour F. Épidémiologie et physiopathologie de la mucoviscidose. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2007;2007(397):25-36.
- [78] Lopes-Pacheco M (2016) CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front. Pharmacol.* 7:275. doi: 10.3389/fphar.2016.00275

- [79] Registre français de la mucoviscidose : bilan 2015
- [80] Bellis G, Cazes M-H, Lemonnier L, et al. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2007. Available at http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/r/registredelamuco.php.
- [81] Etude génétique de la mucoviscidose dans un échantillon de la population Algérienne, soutenue le 25/05/2015 par Dr SEDIKI Fatima Zohra. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed Boudiaf » Département de Génétique Moléculaire Appliquée.
- [82] Messaoud T, Bel Haj Fredj S, Bibi A, Elion J, Férec C, Fattoum S. Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie. *Ann Biol Clin* 2005;63:627-30
- [83] Cystic fibrosis: a report of 33 pediatric tunisian cases, Sonia Halioui-Louhaichi, Amel Ben Chehida , Rim Hassouna , Tayeb Massaoud , Marie Françoise Ben Dridi , Sihem Barsaoui , Azza Gharbi-Sammoud , Neji Tebib , Ahmed Maherzi . *LA TUNISIE MEDICALE* - 2015 ; Vol 93 (8-9)
- [84] Cystic fibrosis in Morocco, where are the patients?: Ilham Ratbi et Abdelaziz Sefiani / *Revue mediteraneenne de genetique humaine* AVRIL 2010 Ratbi et al., *Rev Med Genet Hum*, 1:45-46
- [85] La mucoviscidose de l'enfant: approche épidémiologique et étude clinique dans l'ouest Algérien ; université d'Oran (Dr Rqdoui Abdelkarim)
- [86] Epidémiologie moléculaire de la mucoviscidose en Tunisie : *Ann Biol Cliniques* ; Vol 63 ; num 6 ; nov-déc 2005 .
- [87] Atteinte respiratoire dans la mucoviscidose. EMC -Médecine
- [88] Reix P, Döring G, Bellon G. Physiopathologie de l'atteinte respiratoire. In: Navarro J, Bellon G. *La mucoviscidose* 2ème édition. Montpellier: Espaces 34; 2001. p.73-102.

- [89] Reix P, Bellon G. Les manifestations respiratoires dans la mucoviscidose et leur prise en charge. In: Navarro J, Bellon G. La mucoviscidose 2ème édition. Montpellier: Espaces 34; 2001. p.165-216.
- [90] Thèse : Mucoviscidose et éducation thérapeutique : Soutenue publiquement le 22 mai 2013 Par M. BROUX Pierre , pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie , Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille .
- [91] Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie, N°015 : mise en place d'un projet d'étude des concentrations plasmatiques de piperacilline-tazobactam administrée par perfusion continue ou discontinue lors du traitement d'exacerbations bronchiques aiguës dans la mucoviscidose, Présentée et soutenue décembre 2003 par Attivi david, université henri poincaré- nancy 1 .
- [92] Isabelle Sermet-Gaudelus, Gérard Lenoir, Patrick Berche, et al. Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques ; EMC
- [93] Isabelle Sermet-Gaudelus, Corinne Silly-Gaillez, Gérard Lenoir. Mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas ; EMC
- [94] Hubert D. Mucoviscidose. EMC - Médecine. 2005;2(1):34-41.
- [95] Actualités sur la mucoviscidose : les manifestations respiratoires de la mucoviscidose , la revue francophone des laboratoires , decembre 2007 numero 397
- [96] Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. juin 1991;179(3):783-8.
- [97] Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1 nov 2005;172(9):1128-32.

- [98] Brody AS, Molina PL, Klein JS, Rothman BS, Ramagopal M, Swartz DR. Highresolution computed tomography of the chest in children with cystic fibrosis: support for use as an outcome surrogate. *Pediatr Radiol*. oct 1999;29(10):731-5.
- [99] The evolution of lung disease in children with cystic fibrosis, Elsevier Masson Archives de Pédiatrie 2009;16:576-577 disponible sur sciencedirect.com
- [100] Nysom K, Ulrik CS, Hesse B, Dirksen A : Published models and local data can bridge the gap between reference values of lung function for children and adults. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1591-8.
- [101] Rosenfeld M, Pepe MS, Longton G, Emerson J, Fitz Simmons S, Morgan W : Effect of choice of reference equation on analysis of pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 227-37.
- [102] Deneuville E, Beucher J, Roussey M. Les manifestations respiratoires de la mucoviscidose. 2008.
- [103] Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J : Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001 ; 31 : 436-42.
- [104] Pourcel C, Vu Thien H, Vergnaud G. Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients mucoviscidosiques. *Revue francophone des laboratoires*. 2011; 2011 (435): 41-8.
- [105] Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PLoS One*. 2010; 5 (6): 1- 10.
- [106] Kosorok MR, Zeng L, West SEH, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32 (4): 277-87.

- [107] Lenoir G, Vrielynck S, Clairicia M, Afsa Fezaa D, Sorin M, Sermet-Gaudelus I. Infection bactérienne et mucoviscidose. Revue francophone des laboratoires. 2007; 2007 (397): 49-57.
- [108] Epidémiologie bactérienne des patients atteints de mucoviscidose suivis au CRCM de Nantes en 2010 .Thèse , n°15 ,pour le diplôme de docteur d'état en pharmacie , par Mathieu COLLIN soutenue publiquement le 24 avril 2012 , faculté de pharmacie de Nantes .
- [109] *Pseudomonas aeruginosa* dans le cadre de la mucoviscidose : Thèse n°201 pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 2014 par Mlle BONNEL INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON
- [110] ANAES. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie. Paris; 2002.
- [111] Bragonzi A, Paroni M, Nonis A, Cramer N, Montanari S, Rejman J et al. *Pseudomonas aeruginosa* microevolution during cystic fibrosis lung infection establishes clone with adapted virulence. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180 (2): 138-45.
- [112] Ciofu O, Mandsberg LF, Bjarnsholt T, Wassermann T, Hoiby N. Genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during chronic lung infection of patients with cystic fibrosis: strong and weak mutators with heterogeneous genetic backgrounds emerge in *mucA* and/or *lasR* mutants. Microbiology. 2010; 156 (4): 1108-19.
- [113] Mena A, Smith EE, Burns JL, Speert DP, Moskowitz SM, Perez JL et al. Genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients is catalyzed by hypermutation. J Bacteriol. 2008; 190 (24): 7910-7.

- [114] Oliver A. Mutators in cystic fibrosis chronic lung infection: prevalence, mechanisms, and consequences for antimicrobial therapy. *Int J Med Microbiol.* 2010; 300 (8): 563-72.
- [115] Lalau G. Diagnostic de la mucoviscidose. 2010.
- [116] Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Nov 8. doi:pii: S1542-3565(12)01308-0. 10.1016/j.cgh.2012.11.006
- [117] Murphy JL, Wootton SA, Bond SA, Jackson AA. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:495-500.
- [118] La mucoviscidose , Post'U (2013) 21-28 , Dominique Turk , Département de pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée .
- [119] Weren M, Kerem E, Proesmans M, de Boeck K. In : The frequency and presentation of pancreatitis in cystic fibrosis. A survey. 27th European cystic fibrosis conference 12-17.06. 2004 : 433.
- [120] Dray X, Marteau P, Bienvenu T, Dusser D, Hubert D. Discussion on genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1286.
- [121] Munck A. Heatwave and acute pancreatitis : very unusual cystic fibrosis presentation. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 1846.
- [122] Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant , Anne Munck , pédiatrie, vol. 8, n° 3, mai-juin 2005
- [123] Lavie M, Fisher D, Vilozni D, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:276-84.

- [124] Minéralisation osseuse et mucoviscidose (Bone health in cystic fibrosis) Archives de Pédiatrie 2009;16:616-618
- [125] Ott SM, Aitken ML. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. Clin Chest Med 1998; 19: 555- 600
- [126] Mucoviscidose et allergie respiratoire chez l'enfant , revue française d'allérgologie et d'immunologie clinique . J.just / A.Grimfeld , 1995
- [127] Formes rares ou atypiques de la mucoviscidose, mt pédiatrie, vol. 8, n° 3, mai-juin 2005
- [128] Hubert D, Mosnier-Pudar H, Cormier C, Feigelson J. Atteintes autres que respiratoires et digestives au cours de la mucoviscidose. In: Navarro J, Bellon G. La mucoviscidose 2ème édition. Montpellier: Espaces 34; 2001. p.143-62.
- [129] Desideri-Vaillant C, Creff J, Le marechal C, Moalic V, Ferec C. Implication du gène CFTR dans la stérilité masculine associée à une absence de canaux déférents. Immuno- analyse & biologie spécialisée. 2004; 19 (6): 343-50.
- [130] Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 1998 ; 132 : 589-95.
- [131] Di SamAznese PA. Darline RC. Perera GAet al. Abnormal electrolyte composition of sweat in'cystic fibrosis of the pancreas : Clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics 1953 ; 12 : 549-63.
- [132] Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959 ; 23 : 545-9.
- [133] Diagnostic de la mucoviscidose : archives pediatriques 2001, 8 suppl 5 : 818-32

- [134] Contribution à l'amélioration des connaissances sur la relation génotype-phénotype dans la mucoviscidose et caractérisation phénotypique de l'inflammation pulmonaire : Thèse de doctorat de Génétique Humaine de l'Université Paris-Est - Val de Marne Soutenue par Alix de BECDELIEVRE : Le 29 Novembre 2011
- [135] Test de la sueur dans la mucoviscidose Sermet-Gaudelus, et al., 2010c
- [136] Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, Polycarpou PN. Sweat test in the newborn period. Arch Dis Child 1973 ; 48 : 3 16-8.
- [137] Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for AF508 cystic fibrosis. Pediatrics 1996 ; 97 : 524-7.
- [138] Kirk JM, Keston M, McIntosh I, al Essa S. Variation of sweat sodium and chloride with age in cystic fibrosis and normal populations : further investigations in equivocal cases. Ann Clin Biochem 1992 ; 29 : 145-52.
- [139] Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. J Pediatr 1995 ; 127 : 705-10.
- [140] Littlewood JM. The sweat test. Arch Dis Child 1986 ; 61 : 1041-3
- [141] La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale C. FÉREC / 2010-2011 disponible sur www.google.com
- [142] Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France –HAS (Haute Autorite de Sante) / février 2015

- [143] Roussey M, Deneuille E, Dabadie A. Circonstances diagnostiques et dépistage néonatal de la mucoviscidose. La revue du praticien. 2003; 53 (2): 135-40.
- [144] Levaillant JM, Talmant C. Dépistage anténatal de la mucoviscidose. [http://pro.gyneweb.fr /sources/congres/jta/01/ped/levaillant1.htm](http://pro.gyneweb.fr/sources/congres/jta/01/ped/levaillant1.htm), consulté le 26 octobre 2012.
- [145] Dépistage néonatal de la mucoviscidose également en Suisse – dès le premier janvier 2011 Communication de la Société suisse de Pneumologie Pédiatrique (SSPP-SGPP), revue PEDIATRICA Vol. 21 No. 5 2010
- [146] Haute Autorité de Santé : Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement
- [147] Cystic fibrosis: transition from child to adult. The stakes and the challenges .B. Wallaert , D. Turck Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Calmette et Clinique de pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille.
- [148] Communiqué de presse du CHU de Toulouse Toulouse, le 6 juin 2017
- [149] Prise en charge de l'atteinte pulmonaire au cours de la mucoviscidose chez l'enfant :Arch Pédiatriques 2001, 8suppl5 : 856-83
- [150] Archives pédiatriques 2000 – 7, 519-28 l'antibiothérapie dans la mucoviscidose : I.Sermet Gaudelus , A.Hulin ,A.Ferroni , C.Selly, J.L Gaillard ,P.Berche ,G.Lenoir
- [151] Société française de pédiatrie, ANAES. Conférence de consensus : prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. In: Palais du Luxembourg, Paris; 2002. Available at: www.sp2a.fr. Consulté le décembre 6, 2011
- [152] Association between the introduction of a cystic fibrosis inhaled antibiotic class and change in prevalence of patients receiving multiple inhaled antibiotic classes. J Cyst Fibros 2015 , 14:370-5

- [153] Le Bourgeois M, Vrielynck S. Infection bronchopulmonaire dans la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005;8(3):175-81.
- [154] Baculard A. Les infections fongiques dans la mucoviscidose. Journal de mycologie médicale. 9(1):24-29.
- [155] Delaunay JP. Kinésithérapie respiratoire et mucoviscidose. Vaincre la mucoviscidose. <http://vaincrelamuco.org/>
- [156] Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie. Paris; 2002.
- [157] Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985 ; ii : 686-8.
- [158] Lai HC, Stacey RD, Fitzsimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, Rosenstein BJ, et al. Risk of persistent growth impairment with alternate day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 2000 ; 342 : 851-9.
- [159] Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, Skov M, Laursen EM, Kronborg G, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection. Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 1190-6.
- [160] Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1996 ; 128: 271-4.
- [161] Marguet C, Couderc L. Prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique). Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005; 8 (3): 166-72.

- [162] Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. 2011.
- [163] End PA, Morton J, Douglas JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy-of ultrasonically nebulised hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996, 21 : 77-83.
- [164] Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of highdose ibuprofene in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 848-54.
- [165] Oermann CM, Sockrider M, Konstan MW. The use of anti- inflammatory medications in cystic fibrosis. *Chest* 1999 ; 115 : 1053-g.
- [166] Dezateux C, Crichton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Re*; 2000 ; 2 : CD001505.
- [167] Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levi- son H, Beaudry PH. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 368-77.
- [168] Spier S, Rivlin J, Hughes D, Levison H. The effect of oxygen on sleep, blood gases and ventilation in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : 712-6
- [169] Turck D. Michaud L, Wizla-Derambure N. Atteintes digestives dans la mucoviscidose et prise en charge nutritionnelle. *La revue du praticien*. 2003; 53 (2): 151-7.
- [170] Jadin SA, Wu GS, Zhang Z, Shoff SM, Tippets BM, Farrell PM, et al. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1038–47.
- [171] Nutrition in cystic fibrosis: From preventive care to nutritional support Anne Munck , EMC, Nutrition clinique et métabolisme 28 (2014) 12–16

- [172] Médart J. Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative. De Boeck Supérieur; 2009
- [173] Navarro J, Ghisolfi J. Nutrition et mucoviscidose. In Traité de nutrition pédiatrique. Paris : Maloine, 1993 : 597- 609
- [174] Lacaille F. Atteinte hépatique dans la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005; 8 (3): 204-11.
- [175] Robert JJ. Diabète de la mucoviscidose. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 2005; 8 (3): 217-24.
- [176] Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One- year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009;10:162-7.
- [177] Hubert D, et al. Nouvelles thérapeutiques de la mucoviscidose ciblant le gène ou la protéine CFTR. *Revue des Maladies Respiratoires* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2015.11.010>
- [178] Alton EW, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:684—91.
- [179] Association de lutte contre la mucoviscidose - Vaincre La Mucoviscidose. Available at: <http://www.vaincrelamuco.org> verifier si pas de repetition de la reference
- [180] Bellon G. Mucoviscidose: organisation de la prise en charge. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19(S1):44-46.
- [181] Prise en charge de la mucoviscidose en ALD , point de repère numéro : 7 , mars 2007 , article mis à jour le 5 septembre 2014 , disponible sur www.ameli.fr

- [182] <http://www.cf-europe.eu/about/>
- [183] https://fr.wikipedia.org/wiki/Cystic_Fibrosis_Foundation
- [184] <http://www.fibrosekystique.ca/about-us/fibrose-kystique-canada>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 01

سنة : 2018

التأليف الكيسي
عند الأطفال في المغرب
نتائج دراسة وطنية متعددة المراكز بصدد 43 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 05 يناير 2018

من طرف

السيدة: ياسمينه توفيق بن شقرون

المزودة في 09 ماي 1991 بمكناس

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التأليف الكيسي - طفل - جين س.ف.ت.ر - الإختبار عند التعرق -
البيولوجية الجزيئية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: أمين الحسني

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: نعيمة الحفيظي

أستاذة في طب الأطفال

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في البيولوجيا الجزيئية

السيد: رشيد أبلقاسم

أستاذ في طب الأطفال